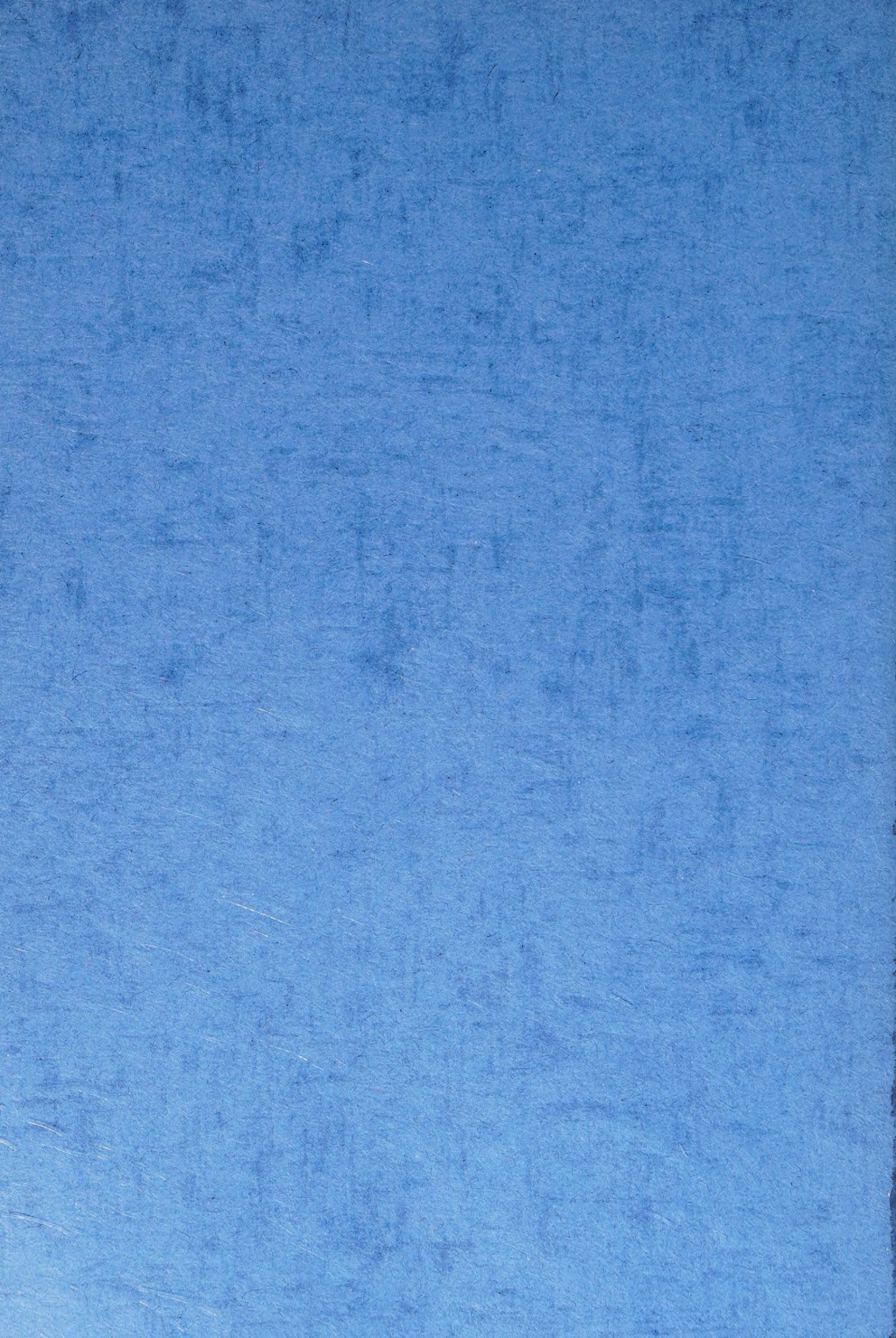
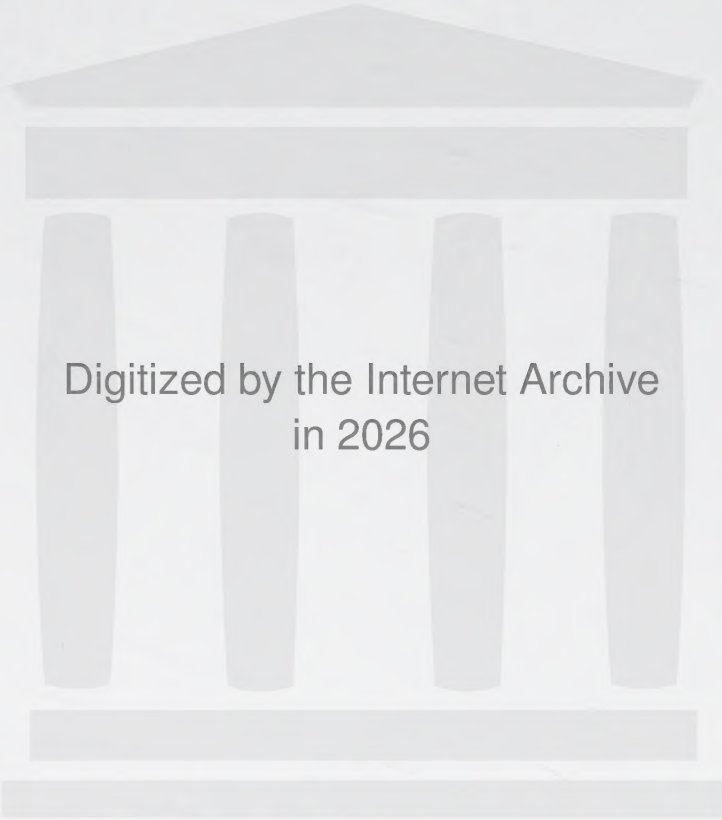


**Beiträge zur Chemie der 2-Oxazolin-5-one
und der mesoionischen Oxazolone**

Hans-Ludwig Panke

1974





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0032

Beiträge zur Chemie der 2-Oxazolin-5-one
und der mesoionischen Oxazolone

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Fakultät für Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt
von
Hans-Ludwig Panke
aus
Storkow

1974



1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Grashey

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1974

Satz und Druck Steinbauer & Rau, 8 München 2

Meinen Eltern

Das dieser Dissertation zugrunde liegende Thema wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Rolf Huisgen

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom Februar 1970 bis Juli 1973 bearbeitet.

Meinem hochverehrten Lehrer bin ich für zahlreiche fachliche und persönliche Förderung in Dankbarkeit verbunden.

Den Herren Dr. H. Gotthardt und Dr. R. Knorr sei für Anregungen und Ratschläge gedankt.

Für die Aufnahme der Spektren und die Anfertigung der Analysen bin ich den Damen und Herren des Physikalischen und Mikroanalytischen Labors dankbar.

Ferner gilt mein Dank auch den Kollegen im hiesigen Arbeitskreis für ihre mir stets entgegengebrachte freundliche Hilfsbereitschaft.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Zur Reaktion von "Münchnonen" mit Nucleophilen</u>	1
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Präparative Umsetzung mit Nucleophilen	3
1. Alkohole	3
2. Amine	7
3. Versuche der Addition von Phenylmagnesiumbromid	8
C. Versuch des Keten-Nachweises mittels IR-Spektroskopie	9
D. Kinetische Untersuchungen	10
1. Kinetische Methode	10
2. Variation des Amins	12
3. Variation des "Münchnons"	15
4. Zur Säure/Base-Katalyse	16
II. <u>Regioselektivität bei den Cycloadditionen an "Münchnone"</u>	17
A. Problemstellung	17
B. Propiolsäure-methylester	19
1. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat	22
2. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat	23
C. Cyanameisensäure-äthylester	23
1. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat	24
2. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat	26
D. Nitrosobenzol	26
1. 3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	27
2. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	28
E. Thiobenzophenon	29
1. 3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	30
2. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	31
3. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat	31
4. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat	32
F. Carbonylverbindungen ..	32
1. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat und aromatische Aldehyde sowie Benzil	33

2. 3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat und Benzaldehyd	34
3. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat und Benzaldehyd	34
4. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat und Benzaldehyd	35
G. Diskussion der Regioselektivität	36
III. <u>Reaktion des 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olats mit Äthyl-vinyl-äther</u>	40
IV. <u>Versuche zur Thermolyse und Photolyse von 2-Oxazolin-5-onen</u>	41
A. Problemstellung	41
B. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on	42
C. 2,4,4-Triphenyl-2-oxazolin-5-on	43
D. 4-Methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on	44

Experimenteller Teil

I. <u>Allgemeines</u>	47
A. Physikalische Meßgeräte	47
B. Lösungsmittel	47
C. Darstellung von Ausgangsverbindungen	47
D. Apparaturen und Arbeitsgänge	49
II. <u>Umsetzung des 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat mit Nucleophilen</u> .	49
A. Reaktion mit Alkoholen	50
1. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-benzylester (8)	50
2. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-phenylester (9)	50
3. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-tert.-butylester (10)	51
4. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-methylester	51
B. Reaktion mit Aminen	52
1. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-cyclohexylamid (12)	52
2. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-tert.-butylamid (13)	52
C. Phenylmagnesiumbromid	53
III. <u>Umsetzung des 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat mit Nucleophilen</u>	53

	Seite
A. N-Methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-C-phenylglycin-methylester (<u>11</u>)	53
B. N-Methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-C-phenylglycin-cyclohexylamid (<u>14</u>) . . .	54
C. N-Methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-C-phenylglycin-pyrrolidid (<u>15</u>)	54
IV. <u>Versuch zum Keten-Nachweis durch IR-Spektroskopie</u>	55
V. <u>Kinetische Messungen</u>	55
A. Ausführung der Versuche	55
B. Auswertung mit Beispiel	56
C. Ergebnisse	59
D. Untersuchung auf Basen- und Säure-Katalyse	60
VI. <u>Produkte aus "Münchnonen" und Propiolsäure-methylester</u>	61
A. mit 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat	61
B. mit 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat	62
C. Unabhängige Synthese von 1,2-Dimethyl-5-phenyl-pyrrol-4-carbon- säure-methylester	62
VII. <u>Produkte aus "Münchnonen" und Cyanameisensäure-äthylester</u>	63
A. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat	63
B. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat	64
C. 1,2-Dimethyl-5-phenyl-imidazol (<u>25</u>)	64
D. 1,5-Dimethyl-2-phenyl-imidazol (<u>27</u>)	65
VIII. <u>Produkte aus "Münchnonen" und Nitrosobenzol</u>	65
A. 3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	65
B. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	67
IX. <u>Produkte aus "Münchnonen" und Thiobenzophenon</u>	67
A. 3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	67
B. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat	68
C. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat	69
D. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat	70
X. <u>Produkte aus "Münchnonen" und Carbonylverbindungen</u>	70
A. α -(N-Anisoyl-methylamino)-stilben (<u>54</u>)	70
B. α -(N-Anisoyl-methylamino)- β -(4-chlor-phenyl)-styrol (<u>53</u>)	71

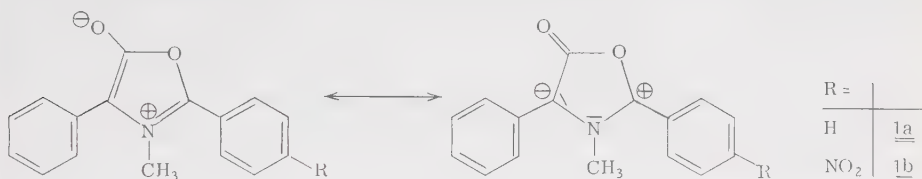
	Seite
C. α -(N-Anisoyl-methylamino)- β -benzoyl-stilben (<u>58</u>)	72
D. β -(N-Benzoyl-methylamino)- β -(4-methoxyphenyl)-styrol (<u>57</u>)	72
E. α -(N-Acetyl-methylamino)-stilben (<u>60</u>)	74
F. β -(N-Benzoyl-methylamino)- β -methyl-styrol (<u>61</u>)	75
XI. <u>Produkt aus 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat</u> <u>und Äthyl-vinyl-äther</u>	77
XII. <u>Thermolyse- und Photolyse-Versuche an 2-Oxazolin-5-onen</u>	78
A. Thermolyse von 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on	78
B. Thermolyse von 2,4,4-Triphenyl-2-oxazolin-5-on	78
C. Photolyse von 2,4,4-Triphenyl-2-oxazolin-5-on	79
D. Thermolyse von 4-Methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on	79
<u>Zusammenfassung</u>	81
<u>Literaturverzeichnis</u>	82

I. Zur Reaktion von "Münchnonen" mit Nucleophilen

A. Einleitung und Problemstellung

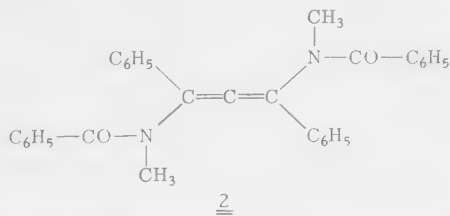
Für das Verständnis vieler chemischer Umsetzungen sind electrocyclische Ringschlüsse bedeutsam. Klassische Synthesen, wie zum Beispiel die Darstellung von Pyrazolinen aus α, β -ungesättigten Carbonylverbindungen und Hydrazinen (Lit. 1), enthalten eine Cyclisierung, die formal derjenigen des Pentadienyl-anions zum Cyclopentenyl-anion entspricht. Gleichem electrocyclischen Schema entspricht die in der Heterocyclen-Reihe häufige 1,5-Dipolare Cyclisierung (Lit. 2).

1964 beschrieben HUISGEN und Mitarbeiter das 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat (1a), ein mesoionisches Oxazolon-(5). (Lit. 3, 3a).



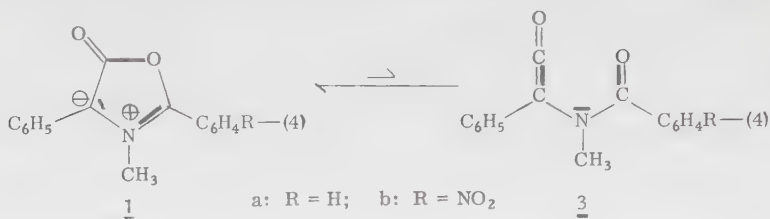
In Anlehnung an die nach Sydney benannten mesoionischen Oxadiazolone wurden Verbindungen des Typs 1 zunächst scherzhaft als "Münchnone" kommentiert. Diese Bezeichnung wurde inzwischen mehrfach in der Literatur benutzt.

In den folgenden Jahren wurden mit 1a eine Vielzahl von Cycloadditionen ausgeführt, in denen 1a als 1,3-Dipol, und zwar als aromatisch stabilisiertes Azomethin-ylid fungiert (Lit. 4-10). In (Lit. 3a) wird jedoch schon von Reaktionen berichtet, die neben 1 eine andere isomere Struktur notwendig machen. Die Thermolyse von 1a in siedendem Xylol lieferte in hoher Ausbeute 1,3-Bis(N-benzoyl-methyl-amino)-1,3-diphenyl-allen (2).

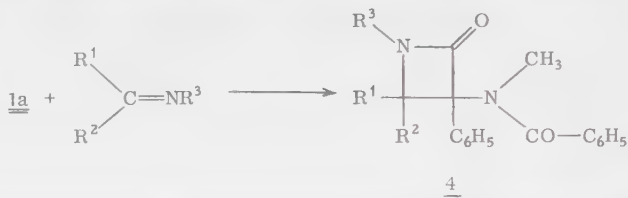


Die Bildung dieser Verbindung läßt sich zwanglos erklären, wenn man als Zwischenstufe ein N-Acylamino-keten annimmt. Als Heteroanaloges eines Cyclopentenyl anions kann sich 1a in einer electrocyclischen Ringöffnung zum N-Benzoyl-methyl-amino-

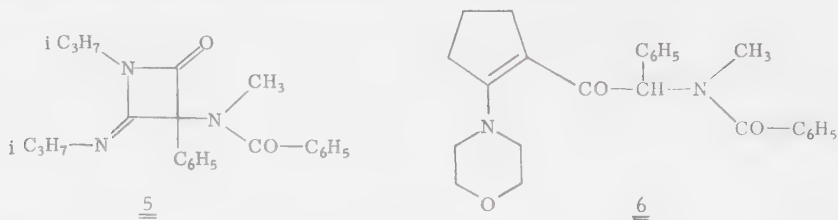
phenyl-keten 3a tautomerisieren. Das in 3 vorhandene elektronische System des Pentadienyl-anions ist durch Fettdruck hervorgehoben.



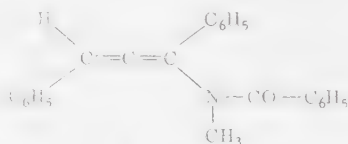
Mit diesem Konzept einer Valenztautomerie mit einer kleinen Gleichgewichtskonzentration an 3 lassen sich andere Reaktionen von 1a leicht erklären. HUISGEN und FUNKE fanden, daß 1a mit Azomethinen unter Bildung von α -Acylamino- β -lactamen 4 reagiert (Lit. 11, 12).



Andere aktive Ketenophile sind Carbodiimide und Enamine. So ist es nicht erstaunlich, daß 1a ohne CO₂-Abspaltung mit Diisopropyl-carbodiimid zum Azetidin-Derivat 5 reagierte und mit Morpholino-cyclopenten das Acyl-enamin 6 bildete (Lit. 12).



Schließlich sei noch die Umsetzung von 1a mit Benzyliden-triphenylphosphoran erwähnt, die 7 und Triphenylphosphinoxid erbrachte (Lit. 13).

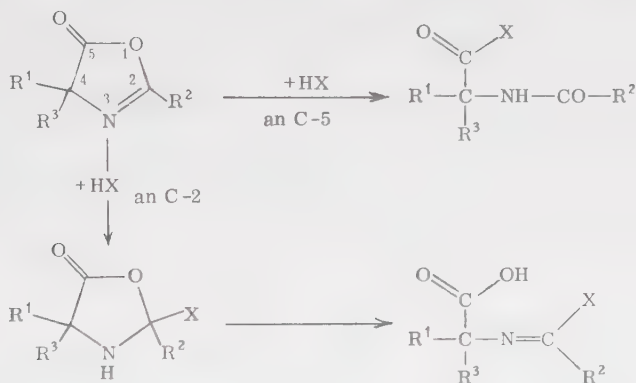


All diesen Reaktionen scheint die Zwischenstufe 3a gemeinsam zu sein. Ziel des ersten Teils der vorliegenden Arbeit sollte es sein, einen sicheren Nachweis des Acylamino-ketens zu erbringen.

B. Präparative Umsetzungen mit Nucleophilen

1. Alkohole

Das Ringsystem der 2-Oxazolin-5-one (Azlactone) besitzt zwei elektrophile Zentren an denen sich ein Nucleophil anlagern kann: C-2 und C-5. Erfolgt der Angriff des Nucleophils HX an C-5, so entsteht unter Ringöffnung des Oxazolons ein Acylamino-säure-Derivat, während bei Anlagerung von HX an C-2 als Primäraddukt ein Oxazolidin-5-on entsteht, das sich in einer Folgereaktion zum Aminosäure-Derivat stabilisieren kann.



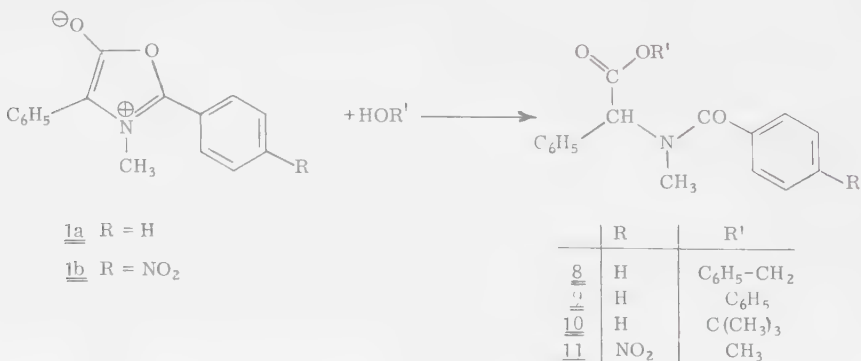
Nach CORNFORTH (Lit. 14) und STEGLICH (Lit. 15) lagern sich nucleophile Verbindungen bevorzugt an C-5 an. Nur wenn R¹ und R³ die Annäherung von HX an C-5 erschweren, erfolgt die Reaktion an C-2. Das mesoionische Oxazolium-5-olat ("Münchnon") besitzt zwei Formalladungen: eine negative, die sich auf den exocyclischen Sauerstoff, C-2 und C-4 des Rings verteilt, und eine positive, die vor allem vom Ringsauerstoff und -Stickstoff, daneben von C-2 und C-4 beansprucht wird. Als Folge der wirkungsvollen Ladungsverteilung im Mesoion 1 sollte der Doppelbindungscharakter der exocyclischen C=O-Bindung herabgesetzt werden und der Angriff eines Nucleophils an C-5 erschwert sein. C-2 andererseits sollte durch die Elektronenverarmung der bevorzugte Angriffsort eines Nucleophils sein. BAYER, HUISGEN, KNORR und SCHAEFFER fanden in ersten Versuchen, daß die Begünstigung des C-2-Angriffs unterbleibt und

"Münchnone" genauso wie die 2-Oxazolin-5-one reagieren (Lit. 3a). Bei der Umsetzung von 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat (1a) mit Wasser in saurem Medium erhielten sie N-Methyl-N-benzoyl-C-phenylglycin, bei Verwendung von Methanol oder Äthanol als Nucleophil die Methyl- bzw. Äthyl-ester dieser Acylaminosäure.

Eine nähere Untersuchung der Reaktion mit Alkoholen erschien wünschenswert. Wie sehen die Alkoholyse-Produkte aus, wenn man zu sterisch anspruchsvolleren Alkoholen oder solchen erhöhter Acidität übergeht?

Benzylalkohol reagierte mit 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat (1a) bei 55-57°C in Dioxan zum N-Methyl-N-benzoyl-C-phenyl-glycin-benzylester (9) in 79% Ausbeute. Der Strukturbeweis folgte aus dem IR-Spektrum, das Carbonylabsorptionen bei 1742 und 1640 cm^{-1} zeigt, die Ester- und Amid-I-Schwingung zuzuordnen sind (Lit. 16).

Was sollte man erwarten, wenn das Alkoholyse-Produkt Oxazolidin-5-on-Struktur hätte? Für diese Verbindungen sind C=O-Frequenzen bei ca. 1820 cm^{-1} typisch. Auch das NMR-Spektrum (CDCl_3) gibt Anhaltspunkte für die vorgeschlagene Struktur. Das tertiäre α -Proton erscheint als breites Singulett bei τ 3,55; die Singulets der O-CH₂- und der N-CH₃-Gruppe treten bei τ 4,72 und 7,22 auf. BOYD beschreibt NMR-Spektren einer Reihe von 2-Oxazolin-5-onen, die in 4-Stellung ein Proton besitzen; letzteres zeigt eine chemische Verschiebung von τ 4,60 bis 5,00 (Lit. 17).



Die Umsetzung von Phenol mit 1a in Dioxan bei 53-55°C ergab in 70prozent. Ausbeute den Phenylester 9. Das Ester-carbonyl bei 1757 und die Amid I-Bande bei 1622 cm^{-1} legen den Schluß nahe, daß auch hier kein Angriff an C-2 des Oxazolium-5-olats erfolgte. Die chemische Verschiebung des tertiären α -Protons beträgt τ 3,42, das Signal ist wieder von breiter Form.

Mit tert. -Butylalkohol reagierte 1a bei 60°C in Äthylenchlorid in maximal 63proz. Ausbeute zum tert. -Butylester 10. IR-Absorptionen bei 1733 und 1638 cm⁻¹ sind der Ester-C=O- bzw. Amid-I-Schwingung zuzuordnen; im NMR-Spektrum findet man τ 3.69 für das tertiäre α -Proton. Die nur 50proz. Ausbeute an 10 ist vielleicht eine Frage der Isolierung. Das NMR-Spektrum zeigte vor jeder Aufarbeitung bei erhöhter Spektrometer-Empfindlichkeit nur die Signale von 10. Ein durch C-2-Angriff entstandenes Produkt läßt sich also ausschließen.

Verwendete man an Stelle von 1a sein Nitroderivat 1b, so erhielt man analog mit Methanol den N-Methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-C-phenylglycin-methylester (11). Nach 15stündigem Rückflußkochen in Methylenchlorid isolierte man 11 in 84proz. Ausbeute. Die Ester-Carbonylschwingung bei 1742 und die Amid-I-Bande bei 1640 cm⁻¹ beweisen 11 und schließen das isomere Oxazolidin-5-on-Derivat aus.

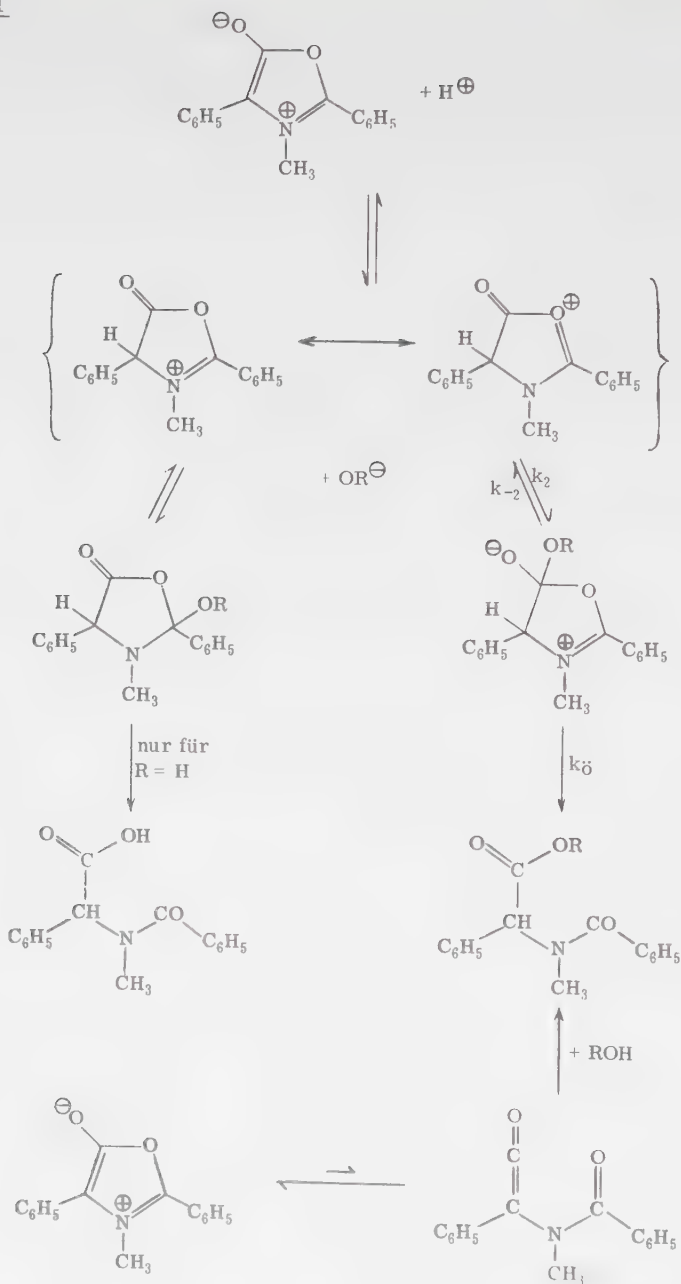
Warum ist der Angriff eines Alkoholmoleküls an C-5 des Oxazolium-5-olats vor dem an C-2 begünstigt? Zwei Mechanismen, die zum Acylaminosäure-ester führen, bietet Schema 1. Bei dem einen erfolgt zunächst eine Protonierung des Oxazolium-5-olats an C-4. Derartige Protonierungsprodukte mit wenig nucleophil-aktiven Gegenionen wie z. B. HSO₄[⊖] sind relativ stabil und wurden von BOYD spektroskopisch untersucht (Lit. 17), BAYER, HUISGEN, KNORR und SCHAEFER isolierten ein Oxazolium-5-olat-hydrobromid kristallin (Lit. 3a). Bei der nun folgenden Anlagerung des Alkoholat-ions an C-2 würde die Imidoester-Mesomerie aufgehoben. Das entstehende Oxazolidin-5-on enthält das Strukturelement eines Orthocarbonsäureesters und sollte Alkoholat leicht wieder abspalten. Einzig die Anlagerung von Hydroxylionen an C-2 ermöglicht eine anschließende Ringöffnung zur Acylaminosäure. Dies zeigte KNORR in seiner Untersuchung der DAKIN-WEST-Reaktion; er wies nach, daß an der alkalischen Hydrolyse von "Münchnonen" der C-2-Angriff zu 70% beteiligt ist (Lit. 18).

Die Anlagerung des Alkoholats an das protonierte "Münchnon" an C-5 bedarf der Aufhebung der Lacton-Mesomerieenergie, die durch die Einbeziehung des Ringsauerstoffs in die oben erwähnte Imidoester-Mesomerie geschwächt sein dürfte. Im weiteren Verlauf führt die Heterolyse der 1,5-Bindung zur Ausbildung der Ester- und Amidfunktion.

Der zweite mögliche Weg der "Münchnon"-Alkoholyse beinhaltet als ersten Schritt die eingangs erwähnte electrocyclische Ringöffnung von 1a zum Acylamino-keten 3a.

Nach den Regeln von WOODWARD und HOFFMANN sollte sie disrotatorisch erfolgen (Lit. 19), was sich mangels stereochemischer Alternativen nicht nachweisen läßt.

Schema 1

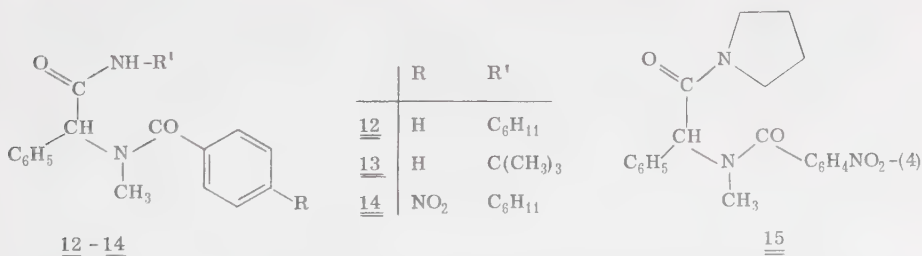


Bereits eine geringe Konzentration des Acylamino-ketens 3a im Gleichgewicht mit 1a würde über die irreversible Folgereaktion mit Alkohol eine Überführung in den Acyl-aminosäure-ester ermöglichen.

2. Amine

Umsetzungen von 2-Oxazolin-5-onen mit Aminen wurden früher des öfteren zur Charakterisierung des Heterocyclus verwendet und ergaben die aus einem C-5-Angriff entstehenden Acylaminosäure-amide (Lit. 14). Die Umsetzung der "Münchnone" mit Aminen ergab ebenfalls ausschließlich Produkte, die aus einem C-5-Angriff abgeleitet werden können. Für den Mechanismus der Amin-Addition bestehen wie für die Alkoholyse die beiden im Schema aufgezeigten Möglichkeiten: 1. Addition des Amins an C-5 des Oxazolium-5-olats und darauffolgende Ringöffnung zum Acylaminosäure-amid; 2. eine Valenztautomerisierung des "Münchnons" zum Keten-Derivat mit anschließender Amin-Anlagerung.

Die Umsetzung von 1a mit Cyclohexylamin in Äthylenchlorid ergab bei 58°C zu 79% das N-Methyl-N-benzoyl-C-phenylglycin-cyclohexylamid (12). Das IR-Spektrum zeigt Carbonylschwingungen bei 1630 und 1641 cm⁻¹. Eine derart niedrige Carbonyl-Wellenzahl schließt die Struktur eines 2-Cyclohexylamino-oxazolidin-5-ons aus. Im NMR-Spektrum erscheint das tertiäre α-CH bei τ 3.88 als breites Singulett.



Die Reaktionszeiten der Umsetzungen von Aminen mit "Münchnonen" waren bei vergleichbaren Konzentrationen um vieles kürzer als die der Alkohole. Der Grund dafür dürfte in der erhöhten Nucleophilie der Amine, verglichen mit den Alkoholen liegen. So benötigte tert.-Butylalkohol bei 58°C zur praktisch vollständigen Alkoholyse 67 Stunden, tert.-Butylamin dagegen nur 30 Minuten. Ausgehend von 1a isolierte ich in maximal 92% Ausbeute das tert.-Butylamid 13. Das IR Spektrum mit seinen Absorptionen

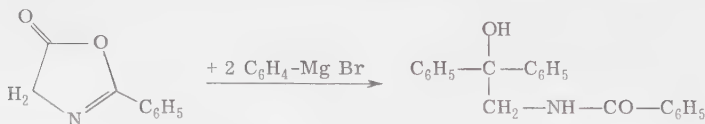
bei 1659 und 1665 cm^{-1} sowie τ 3.88 für das tertiäre α -Proton im NMR-Spektrum beweisen auch hier die offenkettige Acylaminosäure-amid-Struktur.

Langsame Reaktionen der thermisch instabilen "Münchnone" geben häufig nur mäßige Ausbeuten. Die gelbe Lösung von 1a oder die weinrote von 1b verblaßten auch langsam dann, wenn man sie ohne weiteren Zusatz unter Luftausschluß stehen läßt.

Die Umsetzung von 1b mit Cyclohexylamin ergab in Methylenchlorid als Lösungsmittel 89% des N-Methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-C-phenylglycin-cyclohexylamids (14). Die Amid-I-Bande liegt bei 1672 cm^{-1} . Die Umsetzung von 1b mit Pyrrolidin verlief analog. Aus der Methylenchlorid-Lösung isolierte man zu 91% das Pyrrolidid 15. Die Amid-I-Bande bei 1629 cm^{-1} und die chemische Verschiebung des tertiären α -Protons mit τ 3.47 beweisen den Strukturvorschlag 15.

3. Versuche der Addition von Phenylmagnesiumbromid

2-Oxazolin-5-one reagieren mit Grignard-Reagentien zu Acylamino-alkoholen (Lit. 15).



Grignard-Reagentien wie z. B. Phenylmagnesiumbromid sind noch bessere Nucleophile als Amine oder Alkohole und sollten daher besonders schnell und glatt mit Oxazolin-5-olaten reagieren. Das war jedoch nicht der Fall! Bei den versuchten Umsetzungen von 1a mit Phenylmagnesium-bromid — die Schwerlöslichkeit von 1a in Äther ist hinderlich — entstanden je nach den Reaktionsbedingungen dunkle zähe Öle oder gelbgrüne Suspensionen. Bei anschließender Hydrolyse war die organische Phase intermediär gelb; nach dem Verblässen der farbigen Lösung isolierte man in fast quantitativer Ausbeute N-Methyl-N-benzoyl-C-phenylglycin, also die dem "Münchnon" entsprechende Acylaminosäure. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß die zeitweilig auftretende gelb gefärbte Lösungsfarbe die des Mesoions 1a ist. Vielleicht bilden "Münchnon" und Grignard-Reagenz einen Koordinations-Komplex, der bei der hydrolytischen Aufarbeitung wieder zerlegt wurde. Ähnliche Ergebnisse erhielt ich, als ich an Stelle von Phenylmagnesium-bromid Dimethylsulfoxid-Natrium verwendete.

Für die Umsetzung von Oxazolium-5-olaten mit Nucleophilen scheint es von Bedeutung zu sein, daß diese über ein acides Wasserstoff-atom verfügen, d.h. es sich um Alkohole, Amine oder dergleichen handelt. Nucleophile ohne derartiges Strukturelement reagierten nicht mit "Münchnonen". Das wird unterstrichen, wenn man 1a mit Natriumazid in Äthanol umsetzen will. Das "Münchnon" reagierte nicht mit dem Azidion, sondern mit Äthanol zum N-Methyl-N-benzoyl-C-phenylglycin-äthylester.

C. Versuch des Keten-Nachweises mittels IR-Spektroskopie

Alle Umsetzungen der "Münchnone" 1a bzw. 1b mit Alkoholen oder Aminen führten zu Acylaminosäure-estern oder -amiden. Schema 1 zeigt die beiden Möglichkeiten der Produktbildung. Wenn der Reaktion des mesoionischen Heterocyclus mit dem Nucleophil eine elektrocyclische Ringöffnung zum Acylamino-keten 3 vorangeht, sollte man diese Zwischenstufe, falls sie in genügender Konzentration im Gleichgewicht vorliegt, durch spektroskopische Methoden nachweisen können. Als Methode der Wahl bot sich die IR-Spektroskopie an. Ketene zeigen bei ca. 2150 cm^{-1} eine typische Absorptionsbande (Lit. 16). Versuche von FUNKE, IR-Spektren bei 80°C von 1a in Chlorbenzol oder Dimethylsulfoxid aufzunehmen, scheiterten an der mangelnden thermischen Stabilität (Lit. 12).

Lösungen der Nitro-verbindung 1b sind wesentlich stabiler als die von 1a. Deshalb wurde die Lösung von in Hexamethyl-phosphorsäure-triamid bei Raumtemperatur, 70°C und 90°C im Bereich von 2500 cm^{-1} bis 1500 cm^{-1} IR-spektroskopisch untersucht. Es zeigten sich keine Veränderungen; im Keten-Bereich trat beim Erwärmen keine Bande auf. Eine weitere Temperaturerhöhung bewirkte auch bei 1b eine beschleunigte Zersetzung. Eine Valenzisomerie ließ sich also auf diese Art nicht nachweisen; vielleicht ist die Konzentration des Ketens 3b im Gleichgewicht mit dem valenztautomerem 1b so gering, daß sie unterhalb der Erfassungsgrenze der IR-Spektroskopie liegt.

D. Kinetische Untersuchungen

1. Kinetische Methode

Eine andere Möglichkeit, die Valenztautomerie zwischen 1 und 3 nachzuweisen, besteht in kinetischen Untersuchungen. Grundlage ist die begrenzte Geschwindigkeit, mit der sich das Gleichgewicht zwischen Mesoion und Keten einstellen sollte. Die mit Ringöffnung verbundene Ketenbildung sollte ebenso wie die Rückreaktion einem Geschwindigkeitsgesetz der ersten Ordnung gehorchen. Die Bildung des Acylaminosäure-Derivats dagegen hängt von der Konzentration des Ketens und des Nucleophils ab, man erwartet also eine Reaktion zweiter Ordnung.

Das kinetische System sieht folgendermaßen aus:



Mit Hilfe des Prinzips des quasistationären Zustands von Bodenstein läßt es sich mathematisch erfassen (Lit. 20). Es verlangt, daß die Konzentrationsänderung von K beim Ablauf der Reaktion klein ist verglichen mit der Konzentrationsänderung von M, Nu und A. Dies ist sicher der Fall, wie das Fehlschlagen des IR-Nachweises bestätigt. Man setzt Bildung und Verbrauch von K gleich, also $dK/dt = 0$. Es gilt dann:

$$[M] k_1 = [K] (k_{-1} + k_2 [Nu]) \quad (1)$$

Für die Bildung des Acylaminosäure-Derivats A gilt:

$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{-d[M]}{dt} = k_2 [K] [Nu] \quad (2)$$

Auflösen von Gl. (1) nach K und einsetzen in Gl. (2) ergibt

$$\frac{-d[M]}{dt} = k_2 [Nu] \frac{[M] k_1}{k_{-1} + k_2 [Nu]} = M \cdot \frac{k_1 \cdot k_2 \cdot [Nu]}{k_{-1} + k_2 [Nu]} \quad (3)$$

Arbeitet man mit Nucleophil-Konzentrationen, die mindestens 10mal so groß wie die "Münchnon"-Konzentrationen sind, kann man $[Nu]$ während der Reaktion als konstant annehmen. Damit gelangt man zu einem Geschwindigkeitsgesetz der pseudoersten Ordnung. Für die Bruttokonstante k_{exp} gilt jetzt:

$$\frac{-d[M]}{dt} = [M] k_{\text{exp}} \quad (4) \quad \text{mit } k_{\text{exp}} = \frac{k_1 \cdot k_2 [Nu]}{k_{-1} + k_2 [Nu]}$$

Die Integration liefert

$$k_{\text{exp}} \cdot t = \ln \frac{[M_0]}{[M]} \quad (5)$$

Zwei Grenzfälle verdienen Interesse:

1. $k_2 [\text{Nu}] \ll k_{-1}$ Dies bedeutet, daß das Gleichgewicht des Mesoions mit dem Keten mobil und stets eingestellt ist. Man kann in Gl. (3) im Nenner $k_2 [\text{Nu}]$ gegenüber k_{-1} vernachlässigen und erhält

$$k_{\text{exp}} = \frac{k_1}{k_{-1}} \cdot k_2 [\text{Nu}] \quad (6)$$

k_1/k_{-1} ist die Gleichgewichtskonstante und k_{exp} ist von $[\text{Nu}]$ linear abhängig. Auch der Mechanismus mit direkter Anlagerung des Nucleophils an "Münchnon" in Schema 1 entspricht kinetisch dem Gesetz erster Ordnung. Ist also $k_2 [\text{Nu}] \ll k_{-1}$ kann man nicht anhand kinetischer Versuche entscheiden, ob die Valenztautomerie dem Nucleophil-Angriff vorausgeht.

2. $k_2 [\text{Nu}] \gg k_{-1}$. Man erhält dann

$$k_{\text{exp}} = k_1 \quad (7)$$

k_{exp} wird also von $[\text{Nu}]$ unabhängig; jedes entstandene Ketenmolekül wird vom Nucleophil zum Acylaminosäure-Derivat abgefangen. Die Ringöffnung des Oxazolium-5-olats wird zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Gesamtreaktion. Die Bestimmung von k_{exp} liefert direkt die Ringöffnungs-Konstante k_1 .

Zwischen diesen beiden Grenzfällen gilt Gl. (3) bzw. (4). Mit zunehmender $[\text{Nu}]$ steigt k_{exp} zunächst an, um dann abzufachen und in ein Plateau einzumünden, das k_1 entspricht. Dieses Plateau wird unter Umständen nur durch Extrapolation auf unendlich hohe $[\text{Nu}]$ erreicht. Experimentell bestimmt man k_{exp} bei steigendem $[\text{Nu}]$ und trägt diese Funktion graphisch auf.

"Münchnone" sind intensiv farbige Verbindungen, die je nach Substitution der in 2- und 4-Stellung befindlichen aromatischen Reste zwischen 510 und 403 nm ihr längstwelligstes Absorptionsmaximum im UV besitzen (Lit. 3a). Da die Konzentration des gelösten "Münchnons" der Extinktion dieser Bande direkt proportional ist, kann man mit der zeitlichen Abnahme der Extinktion die Konzentrationsänderung der Unterschußkomponente

M bequem verfolgen. Für die Reaktion pseudoerster Ordnung gilt dann

$$k_{\text{exp}} \cdot t = \ln \frac{[M_0]}{[M_t]} = 2.303 \cdot \log \frac{E_{M_0}}{E_{M_t}} \quad (8)$$

Die Festlegung der Nullzeit kann bei Reaktionen erster Ordnung willkürlich erfolgen, d.h. nach Mischen und Thermostatisieren.

2. Variation des Amins

Nur für den Grenzfall $k_2 [\text{Nu}] \gg k_-$ ist der Nachweis der Valenztautomerie im "Münchnon"-Keten-System möglich. Die Konzentration des Nucleophils ist experimentell in weiten Grenzen variierbar. Der Wahl des wirksamsten Nucleophils, das sich mit möglichst großem k_2 -Wert mit dem Keten vereinigt, kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Schon in den präparativen Umsetzungen erwiesen sich Amine den Alkoholen überlegen.

Tabelle 1 Additions-Konstanten verschiedener Amine an das Nitro-"Münchnon" 1b bei 25.5°C in Methylenchlorid und Vergleich mit den pK_a -Werten sowie mit den Substitutionsgeschwindigkeiten an 2,4-Dinitro-chlorbenzol bei 25°C in Äthanol

Amin	$k_2 \cdot 10^3$ [l/mol·s] Addition	pK_a	$k_2 \cdot 10^4$ [l/mol·s] Substitution
Anilin	1.31	4.63	
tert.-Butylamin	23.6	10.83	0.038
Phenylhydrazin	28.7	8.79	
Imidazol	84.0	6.95	
Morpholin	98.6	8.33	41.7
Diäthylamin	106	10.49	1.9
Benzylamin	137	9.33	4.52
iso-Propylamin	140	10.7	1.0
Cyclohexylamin	155	10.66	
Piperidin	196	11.12	191
Piperazin	293	9.83	274
Pyrrolidin	553	11.27	460

Tab. 1 gibt die k_2 -Werte für die Reaktion von 12 primären bzw. sekundären Aminen mit dem Nitro-"Münchnon" 1b an; die Versuche wurden unter Standardbedingungen in Methylenchlorid bei 25.5°C ausgeführt. Ein Vergleich mit den Basizitäten ergibt, daß nicht diese, eine thermodynamische Größe, die Reaktivität des Nucleophils bestimmt. Es ist vielmehr die Nucleophilie, eine kinetische Größe. Durchsicht der Literatur ergab einen Mangel an Vergleichsdaten für Reaktionen in denen das Amin als Nucleophil dient. Lediglich HALL, der die Substitution an 2,4-Dinitro-chlorbenzol untersuchte, veröffentlichte für eine größere Anzahl von Aminen k_2 -Werte (Lit. 21). Der Reaktionstyp und die Solventien sind recht verschieden. Während die Gesamtkorrelation (Abb. 1) nicht zu befriedigen vermag, lassen sich doch lineare Teilstücke für offenkettige und cyclische Amine erkennen.

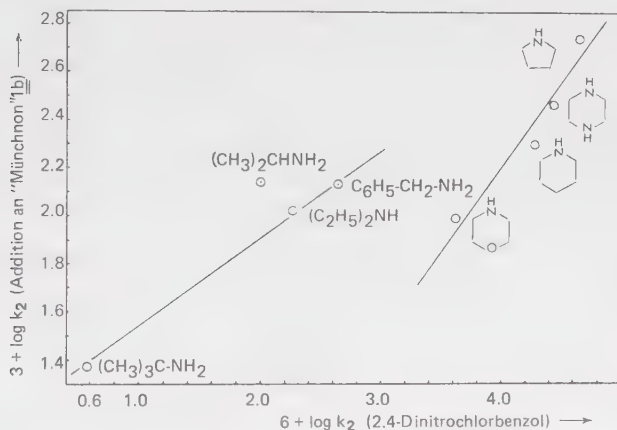


Abb. 1 Beziehung von $\log k_2$ der Addition von Aminen an das Nitro-"Münchnon" 1b in Methylenchlorid bei 25.5°C zu $\log k_2$ für die Substitution des 2,4-Dinitro-chlorbenzols in Äthanol bei 25°C

Auch die Beziehung des $\log k_2$ der "Münchnon"-Ringöffnung mit den $\log k_2$ -Werten für die nucleophile Addition von Aminen an Acetylendicarbonsäure-dimethylester (Lit. 22) ist nicht linear (Abb. 2).

Wie steht es nun mit der Konzentrationsabhängigkeit von k_2 ? Diese wurde mit Cyclohexylamin und Pyrrolidin geprüft; als Reaktionspartner diente erneut das Nitro-"Münchnon" 1b. Wie die Tab. 2 und 3 zeigen, stieg k_{exp} mit steigender Amin-Konzentration praktisch linear an, d.h. die nach Division durch die molare Amin-Konzentration erhaltenen k_2 -Werte sind identisch.

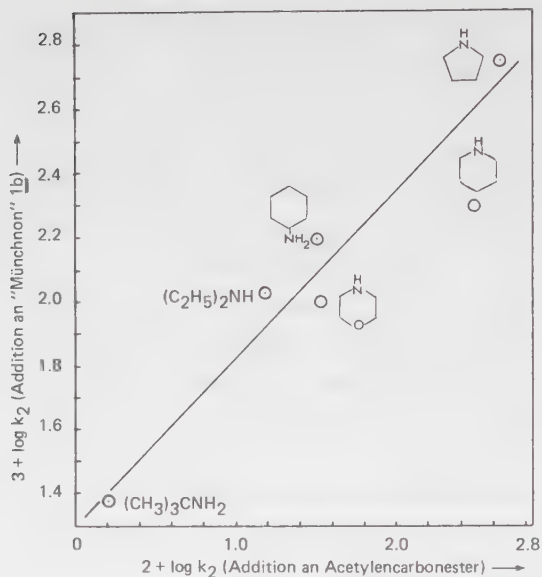


Abb. 2 Beziehung von $\log k_2$ der Addition von Aminen an das Nitro-"Münchnon" **1b** in Methylenchlorid bei 25.5°C zu $\log k_2$ für die Addition der Amine an Acetylenedicarbonester in Cyclohexan bei 37°C

Tabelle 2 Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion des Cyclohexylamins mit dem Nitro-"Münchnon" **1b** in Methylenchlorid bei 25.5°C

Aminkonzentration [mmol/l]	$k_{\text{exp}} \cdot 10^4$ [s ⁻¹]	$k_2 \cdot 10$ [l/mol·s]
2.28	2.74	1.20
8.10	10.9	1.26
11.8	13.8	1.17
14.7	18.3	1.24
24.7	29.9	1.21
72.5	129	1.73
351	698	1.98
689	1380	2.00

Die Steigerung der Cyclohexylamin-Konzentration um mehr als den Faktor 100 hatte also noch keine Abflachung der Funktion zur Folge, wenn man k_{exp} gegen die Amin-Konzentration aufträgt. Auch bei dem 3.5 mal aktiveren Pyrrolidin trat dieses Phänomen

noch nicht auf. Ob der Addition des Amins an das Acylamino-keten 3b eine rasche, zum Gleichgewicht führende Ringöffnung 1b $\rightleftharpoons$ 3b vorangeht, oder ob es zur Anlagerung des Amins an die Carbonyl-Funktion des mesoionischen Oxazolons kommt, ist noch offen. Zwischen den beiden mechanistischen Möglichkeiten des Schemas 1 kann noch nicht entschieden werden.

Tabelle 3 Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion des Pyrrolidins mit dem Nitro-"Münchnon" 1b in Methylenchlorid bei 25.5°C

Aminkonzentration [mmol/l]	$k_{\text{exp}} \cdot 100$ [s ⁻¹]	$k_2 \cdot 10$ [l/mol·s]
92	5.12	5.55
159	8.84	5.55
340	18.6	5.49

Warum wird die Geschwindigkeitskonstante nicht klar von der Nucleophilie des Amins diktiert? Schon in Schema 1 wurde die Amin-Addition an das "Münchnon" reversibel formuliert. Es ist möglich, daß in die Ringöffnungskonstante k_R ein Partitionskoeffizient eingeht gemäß

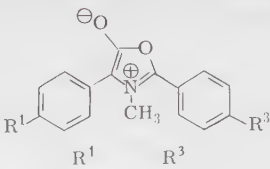
$$k_R = k_2 \frac{k_G}{k_G + k_{-2}}$$

Möglicherweise gehen in k_G andere Eigenschaften des Amins als seine Nucleophilie ein.

3. Variation des "Münchnons"

Die Variationsbreite des "Münchnons" ist stark eingeschränkt. Oxazolium-5-olate, die in 2- und 4-Stellung des Heterocyclus keinen aromatischen Substituenten besitzen, sind so instabil, daß sie nicht in Substanz isoliert werden können; kinetischen Messungen sind sie deshalb nicht zugänglich. Man ist so auf die Substituenten-Variation im aromatischen Kern angewiesen. Ein Vergleich der k_2 -Werte der Addition von Cyclohexylamin an die Mesoionen 1a bis 1f zeigt, daß die Einführung von Substituenten in die 4-Stellung des Benzolkerns nur wenig Einfluß auf die Ringöffnungskonstante hatte (Tab. 4). Zwischen dem 3-Methyl-2,4-di(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (1d) als dem am langsamsten reagierenden "Münchnon" und dem 3-Methyl-2,4-di(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1c), das mit Cyclohexylamin am schnellsten reagierte, liegt nur ein Faktor von 10.

Tab. 4 Additions-Konstanten des Cyclohexylamins an Oxazolium-5-olate in Methylenchlorid bei 25.5°C

			$k_2 \cdot 10^2$ [l/mol·s]
OCH ₃	OCH ₃	<u>1d</u>	2.29
NO ₂	OCH ₃	<u>1e</u>	4.62
OCH ₃	NO ₂	<u>1f</u>	7.68
H	H	<u>1a</u>	8.04
H	NO ₂	<u>1b</u>	15.5
NO ₂	NO ₂	<u>1c</u>	35.0

Die Wirkung der Methoxy- und Nitro-Gruppen ist komplex und entzieht sich einem einfachen multiplikativen Schema. Man kann wohl nur soviel sagen, daß Methoxy-Gruppen das "Münchnon" gegenüber einem nucleophilen Angriff desaktivieren, während Nitro-Substitution in entgegengesetzter Richtung wirkt. Allen Mesoionen scheint jedoch gemeinsam zu sein, daß der k_2 -Wert bei Erhöhung der Amin-Konzentration konstant bleibt, d.h. k_{exp} linear ansteigt. Ein mögliches "Münchnon"-Keten-Gleichgewicht ließ sich also auch hier nicht nachweisen.

4. Zur Säure/Base-Katalyse

Die Frage, ob man die Reaktion der Oxazolium-5-olate durch Zusatz von Säuren oder Basen katalytisch beeinflussen kann, wurde bei Aminen an der Addition von Pyrrolidin an das Nitro-"Münchnon" 1b untersucht. Die Zugabe von Triäthylamin bewirkte eine geringfügige Steigerung der Additionsgeschwindigkeit. Betrug sie ohne Triäthylamin-Zusatz in Methylenchlorid bei 25.5°C $5.53 \cdot 10^{-1}$ (l/mol·s), so erhöhte sie sich auf $6.39 \cdot 10^{-1}$ (l/mol·s) mit 6.35 mmol/l Triäthylamin; von der Menge hinzugefügtem tertiären Amin scheint sie unabhängig zu sein. Mit 87.2 mmol/l Triäthylamin ermittelte ich ebenfalls einen k_2 -Wert von $6.39 \cdot 10^{-1}$ (l/mol·s).

Zusatz von Essigsäure beeinflusste die Geschwindigkeitskonstante nicht. Man findet eine

scheinbar geringere Additions-Konstante. Nimmt man jedoch an, daß die Protonen der Essigsäure vom Pyrrolidin abgefangen wurden und infolgedessen die effektive Pyrrolidin-Konzentration kleiner als die eingesetzte war, erhält man einen k_2 -Wert, der mit dem ohne Säurezusatz identisch ist, also $5.55 \cdot 10^{-1} \text{ (l/mol}\cdot\text{s)}$ in Methylenchlorid bei 25.5°C .

Die Addition von Alkoholen wurde durch Säurespuren stark beschleunigt. Eine Lösung von 1b in absolutem Methylenchlorid, das über Pottasche unter Rückfluß gekocht und dann abdestilliert wurde, wurde durch wasserfreies Methanol nur sehr langsam unter Bildung des Esters entfärbt; die Additionsgeschwindigkeit betrug $1.808 \cdot 10^{-5} \text{ (l/mol}\cdot\text{s)}$. Der Zusatz von 0.132 mol/l Essigsäure steigerte die Geschwindigkeit der Methanol-Addition auf $4.99 \cdot 10^{-5} \text{ (l/mol}\cdot\text{s)}$, 1.14 mmol/l der stärker dissoziierenden p-Toluolsulfonsäure ergaben eine Geschwindigkeitskonstante, die größer als $1.0 \cdot 10^{-1} \text{ (l/mol}\cdot\text{s)}$ war. Verwendung von Methylenchlorid, das nicht mit Pottasche von Säurespuren befreit wurde, oder von Methanol, in das wasserfreies Chlorwasserstoffgas geleitet wurde, bewirkten eine fast momentane Reaktion zwischen dem Mesoion und dem Nucleophil. Ein Versuch, die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion zwischen 1b und Phenol zu ermitteln schlug fehl, da k_{exp} während der Reaktion keinen konstanten Wert annahm. Nach TILLE und PRACEJUS soll die Reaktion eines Ketens mit Alkoholen nur unterhalb -80°C zweiter Ordnung sein; oberhalb von -50°C soll sie einen Ausdruck dritter Reaktionsordnung annehmen (Lit. 23).

II. Regioselektivität bei den Cycloadditionen an "Münchnone"

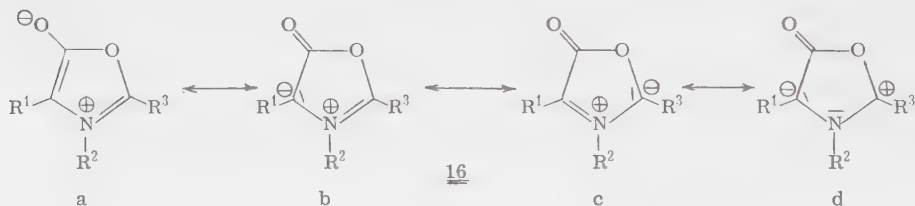
A. Problemstellung

Eingangs wurde die Fähigkeit der mesoionischen Oxazolium 5-olate zur 1,3-Dipolaren Cycloaddition kurz erwähnt. Beobachtet man die Reaktionen des valenzisomeren Acylaminoketens oder, exakter ausgedrückt (das Keten läßt sich weder direkt noch kinetisch nachweisen), findet man die ketenoide Reaktionsweise des "Münchnons" nur gegenüber elektronenreichen Verbindungen, so eröffnen die Umsetzungen mit elektronenarmen Mehrfachbindungssystemen den Zugang zu mannigfachen Heterofünfringen. All diese Reaktionen entsprechen der Ringgrößen-Klassifizierung $2+3 \rightarrow 5$, vor HUISGEN zum Syntheseprinzip der 1,3-Dipolaren Cycloaddition ausgebaut (Lit. 24). Bezüglich der Klassifizierung der 1,3-Dipole sei ebenfalls auf (Lit. 24) verwiesen. Ausgangs 1,3-Dipole

a-b-c sind mit zwitterionischen Grenzformeln beschreibbar und enthalten das 4- π -System des Allyl-anions (Lit. 25); sie sind zur 1,3-Cycloaddition befähigt.

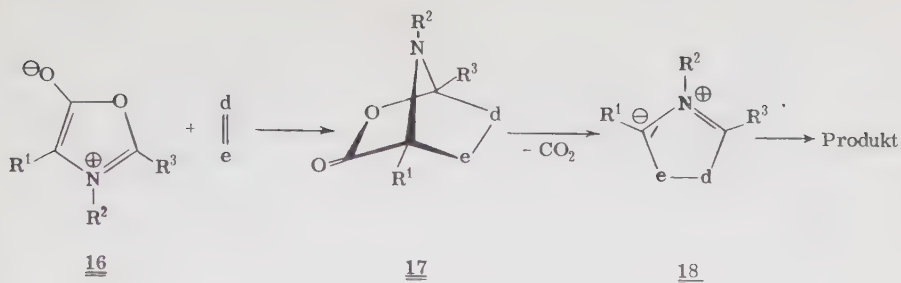


Die "Münchnone" gehören zur Klasse der Azomethin-Ylide, sind also 1,3-Dipole mit interner Oktettstabilisierung ohne Doppelbindung in der Sextettschreibweise (Lit. 24). Die Sextettstruktur 16d ist am Grundzustand sicher nur in geringem Ausmaß beteiligt, doch symbolisiert ihr Formelbild die 1,3-Reaktivität anschaulich. Im Verlauf der Reaktion mit Mehrfachbindung eines Dipolarophils d=e verschwinden die Formalladungen unter gleichzeitiger Bildung von 2 neuen σ -Bindungen.



Der Mehrzentrencharakter dieser Reaktion wird durch geringe Lösungsmittelabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten, stark negative Aktivierungsentropie und stereospezifische Addition unter Erhaltung der Konfiguration von 1,3-Dipol (Lit. 26) und Dipolarophil dokumentiert. Nach den Selektionsregeln von WOODWARD und HOFFMANN für Mehrzentrenreaktionen handelt es sich um eine [$\pi 4_s + \pi 2_s$]-Cycloaddition, die thermisch symmetrie-erlaubt ist (Lit. 19).

Die faßbaren Produkte der Cycloadditionen des "Münchnons" entstehen in mehrstufigen Reaktionsfolgen. Aus der konzertiert ablaufenden 1,3-Cycloaddition geht der Bicyclus 17 hervor, der bislang nicht isolierbar ist. Lediglich bei der Umsetzung von mesoionischen 1,3-Dithiolium-5-olaten mit Alkenen waren die bicyclischen Primäraddukte faßbar (Lit. 27). In einer 1,3-Dipolaren-Cycloreversion wird Kohlendioxid aus 17 abgespalten. Es bildet sich ein neues cyclisches Azomethin-ylid 18, das sich je nach Art des Dipolarophils unter electrocyclischer Öffnung der Bindung zwischen d und e, unter H-Verschiebung oder unter Aromatisierung stabilisiert. Das Kohlendioxid-freie Azomethin-ylid 18 ist nicht hypothetisch.



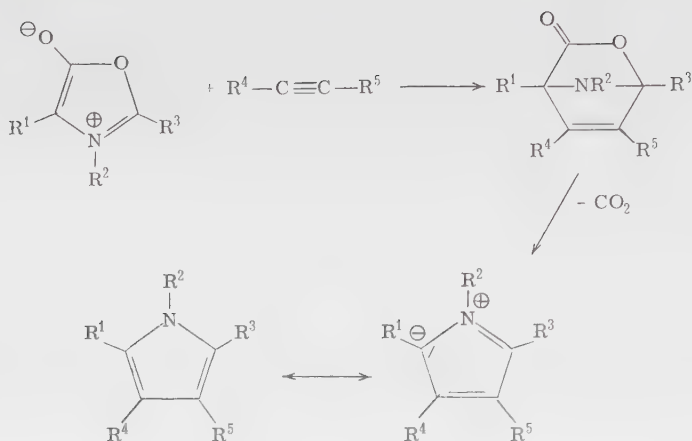
Bei der Addition des Mesoxalsäure-diäthylesters gelang es, den cyclischen Dipol unter Bildung eines 2:1-Adduktes abzufangen (Lit. 8). Nicht minder überzeugend sind die stereospezifisch aus 2,4-Diphenyl-2-oxazolin-5-on und Maleinsäure- bzw. Fumarsäure-ester gebildeten 7-Aza-bicyclo-[2.2.1]hepten-Derivate (Lit. 28).

Sind die Reste R¹ und R³ in **16** verschieden, dann können bindungsunsymmetrische Dipolarophile d=e in zwei verschiedenen Richtungen vom 1,3-Dipol aufgenommen werden. Das Problem der Regioselektivität bei 1,3-Dipolaren Cycloadditionen hat viel Kopfzerbrechen verursacht (Lit. 25). Weder eine Ladungsfixierung im 1,3-Dipol noch das Auftreten eines 1,5-Biradikals als Zwischenstufe (Lit. 29) vermögen die Orientierungsphänomene zu erklären. Erst neuerdings bahnt sich in der MO-störungstheoretischen Behandlung eine befriedigende Lösung an (Lit. 30, 31, 32).

Bislang wurden bei den Cycloadditionen der "Münchnone" hauptsächlich das symmetrische 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat **1a** eingesetzt, bei dem natürlich keine regioisomeren Produkte auftreten können. Dies war eine willkommene Vereinfachung, solange es galt, den Anwendungsbereich durch Variation des Dipolarophils abzustecken. Nichtsdestoweniger bietet die Regioselektivität auch hier ein reizvolles Problem. Durch verschiedene Substituenten in der 2- und 4-Stellung des mesoionischen Heterocyclus ließ sich dieses Problem untersuchen.

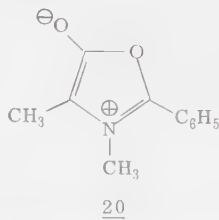
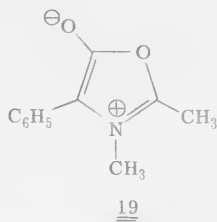
B. Propiolsäure-methylester

Die Umsetzung von acetylenischen Dipolarophilen mit mesoionischen Oxazolium-5-olaten bietet eine bequeme Synthese von N-substituierten Pyrrolen (Lit. 5). Das allgemeine Reaktionsschema sieht folgendermaßen aus:



Nur formal geht aus der Kohlendioxid-Abspaltung ein neues Azomethin-ylid hervor; es handelt sich um eine mesomere Grenzformel des Pyrrols, die nur mit untergeordnetem Gewicht am Grundzustand beteiligt ist.

Die Reaktion des "Münchnons" 1a mit Propiolsäure-methylester läuft schon bei $0^\circ C$ rasch ab und ergibt zu 94 % den 1-Methyl-2,5-diphenyl-pyrrol-3-carbonsäure-methylester (Lit. 5). Ich untersuchte die Regioselektivität der Cycloaddition mit den Meso-
ionen 19 und 20.



Diese sind zwar nicht stabil und in Substanz isolierbar, lassen sich jedoch aus den entsprechenden α -Acylaminosäuren, also N-Methyl-N-acetyl-C-phenylglycin bzw. N-Methyl-N-benzoyl-alanin, in Gegenwart von Acetanhydrid darstellen und in situ umsetzen. Bei Anwesenheit eines Dipolarophils konkurriert die Zerfallsreaktion mit der Cycloaddition.

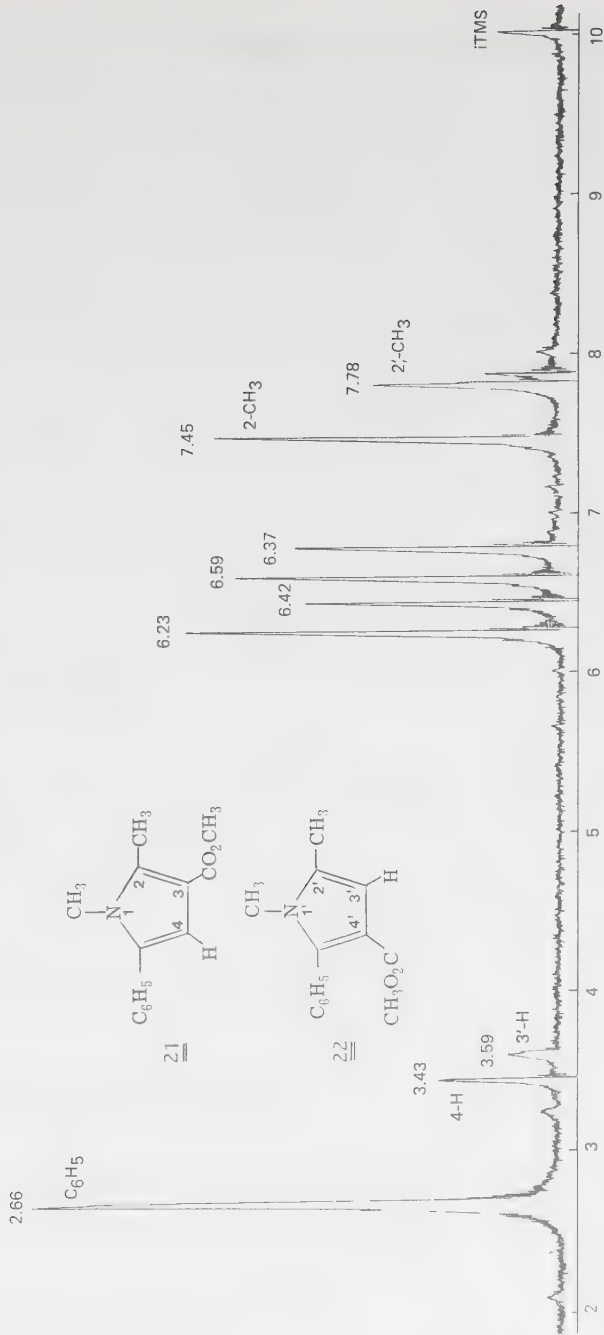
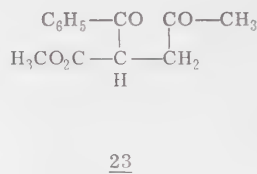
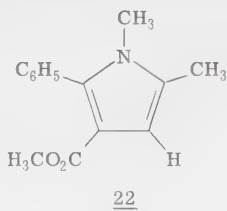
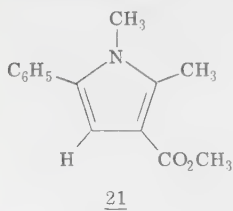


Abb. 3 ^1H -NMR-Spektrum des die Pyrrole **21** und **22** enthaltenden Rohprodukts in CDCl_3 bei 60 MHz mit TMS als internem Standard

1. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19)

Die hohe dipolare Aktivität des Propiolsäure-methylesters äußerte sich darin, daß bei der in-situ-Addition an das "Münchnon" 19 bei 80°C 93% des Kohlendioxids in 5 min freigesetzt wurden. Das ölige Rohprodukt läßt im NMR-Spektrum (Abb. 3) zwei Verbindungen erkennen, die Pyrrole 21 und 22. Das Spektrum liefert Informationen, die zur Strukturzuordnung beitragen und das Isomerenverhältnis liefern: 1. Die Signale bei τ 3.59 und 7.78 gehören Ringproton und Ringmethyl an und erfahren durch eine Allylkopplung eine Linienverbreiterung. Sie dürften daher Verbindung 22 zuzuordnen sein. Die unabhängige Synthese dieses Pyrrols aus 1-Phenyl-pentan-1,4-dion-2-carbonsäuremethylester 23 und Methylamin bestätigte die Korrektheit der Annahme.



Das NMR-Spektrum der reinen Verbindung ließ die Allylkopplung mit $J = 1$ Hz deutlich erkennen.

2. In 21 liegt die 2-Methylgruppe benachbart zur Carbonestergruppe; sie ist infolgedessen tieffeld-verschoben nach τ 7.45. Im Stellungsisomeren 22, in dem ein Proton in Nachbarschaft steht, absorbiert sie bei τ 7.78 (Lit. 33).

3. Das Ringproton wird in 22 unter dem Einfluß des benachbarten Methyls nach τ 3.39 verschoben; in 21 tritt das Signal bei τ 3.43 auf.

4. Während die Estermethyl-Gruppe von 21 bei τ 6.23 "normal" liegt, gerät diejenige von 22 in den paramagnetischen Abschirmkegel des benachbarten, mehr oder minder quergestellten Phenyls und wird nach τ 6.42 verschoben.

Die Integration der Signale ergab, daß 21 zu 58% im Gemisch der Regioisomeren vorlag, während auf 22 42% entfielen. Der Versuch die beiden Pyrrole mittels Dünnschichtchromatographie zu trennen, blieb erfolglos. Es gelang lediglich, mittels fraktionierter Kristallisation die Verbindung 21 isomerenfrei zu gewinnen. Die Gesamtausbeute an kristallinem Rohprodukt betrug 99%. Auf eine NMR-Ausbeutebestimmung mit zugewogenem Standard wurde deshalb verzichtet.

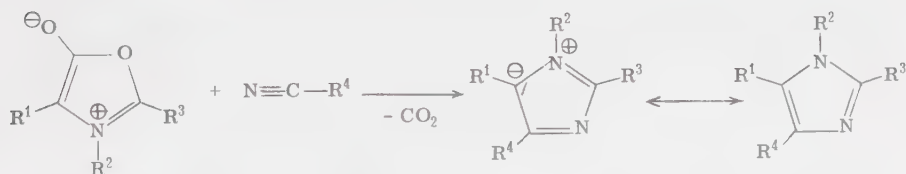
2. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20)

Beim Erwärmen von N-Benzoyl-N-methyl-alanin mit Acetanhydrid und Propiolsäure-ester in Benzol auf 82°C entwichen in 60 min 88% Kohlendioxid. Ob das "Münchnon" 20 weniger reaktiv ist als 19 oder ob die Acylamino-säure langsamer anhydriert wird, kann nicht entschieden werden. Ein Wort zur Reaktionstemperatur: Die Cycloaddition bedarf an und für sich nicht einer Temperatur von 82°C; im vorangegangenen Abschnitt wurde erwähnt, daß die Reaktion von 1a bereits bei 0°C abläuft. Dagegen erfordert die Bildung des Mesoions aus der α-Acylamino-säure durch Acetanhydrid die höhere Temperatur. Die besten Ausbeuten an 1a erhält man z.B., wenn die Cyclisierung bei 55-60°C ausgeführt wird (Lit 3a).

Die Analyse des vom Rohprodukt aufgenommenen NMR-Spektrums bestätigte auch für 20 das Auftreten beider Additionsrichtungen bei der Cycloaddition. Es lagen die gleichen Pyrrole 21 und 22 vor, die auch aus 19 hervorgingen (vgl. Abb. 3). Zur Bestimmung der Ausbeute wurde die Technik des zugewogenen Standards (Tetrachloräthan) benutzt. Sie betrug für beide Pyrrole zusammen 83%; 21 und 22 traten im 37:63-Verhältnis auf, also nahezu umgekehrt wie beim Versuch mit 19.

C. Cyanameisensäure-äthylester

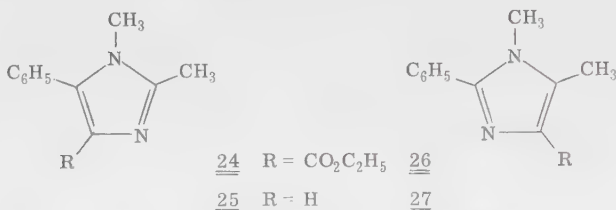
Der Bildung von Pyrrolen aus mesoionischen Oxazolium-5-olaten mit Alkinen entspricht eine solche von Imidazolen mit Nitrilen (Lit. 10).



Es gilt die Einschränkung, daß nur elektronenarme Nitrile zur Reaktion mit dem 1,3-Dipol befähigt sind. Acetonitril ist reaktionsträge und kann zur Umkristallisation von 1a verwendet werden. Zur Feststellung der Additionsrichtung wurde die Umsetzung mit Cyanameisensäure-äthylester ausgewählt.

1. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19)

Cynameisensäure-äthylester setzte aus 19 in 2 Stunden bei 80°C 87% Kohlendioxid frei. Im NMR-Spektrum des Rohprodukts erschienen alle Signale nichtaromatischer Protonen zweimal. Auch hier wurden also die beiden, zu 24 und 26 führenden Additionsrichtungen beschriftet.



Die Trennung der Imidazole 24 und 26 gelang mittels Dünnschichtchromatographie an Kieselgel.

Wieder ermöglichten die ¹H-NMR-Spektren die konstitutionelle Zuordnung. Nur die 4ständige Esteräthylgruppe von 24 steht unter dem Einfluß des benachbarten Phenyls; CH₂-Quadruplett und CH₃-Tripletten treten bei τ 5,77 und 8,79 auf, verglichen mit 5,60 und 8,62 für das O-Äthyl von 26. Ein weniger sicheres Kriterium bietet die chemische Verschiebung des Ringmethyl (τ 7,54 für 24, 7,42 für 26). Es war nicht vorauszu-sehen, ob die entschirmende Wirkung zweier Ringstickstoffe auf das 2-Methyl in 24 größer oder kleiner sein würde als die des 1-Stickstoffs und der 4-Estergruppe auf das 5-Methyl von 26. Die Erfahrung lehrt, daß das 5-Methyl von 26 einen um 0-12 ppm niedrigeren τ-Wert besitzt. Interessant ist der Vergleich der N-Methyl-Singulett, τ 6,65 für 24 und 6,45 für 26. Zwei benachbarte Substituenten führen in 24 zu stärkerer Querstellung des Phenylrestes, bezogen auf die Imidazol-Ringebene, verglichen mit dem Phenylrest von 26, der nur einen Nachbarsubstituenten hat. Die größere para-magnetische Abschirmung des N-CH₃ in 24 führt zu Hochfeldverschiebung.

Die Zuordnung bedurfte der Ergänzung durch chemische Befunde. So lieferte die Esterhydrolyse und Decarboxylierung von 24 mit Salzsäure/Essigsäure bei 100°C das Imidazol 25 und aus dem Carbonester 26 das Imidazol 27. Während 4-H und 2-Methyl im NMR-Spektrum von 25 als scharfe Singulett erscheinen, tritt bei 26 eine 1 Hz betragende Allylkopplung zwischen diesen Gruppen auf (Abb. 4). Die C-Methylgruppe wird in 25 von zwei benachbarten Ringstickstoffatomen, in 27 nur von einem solchen

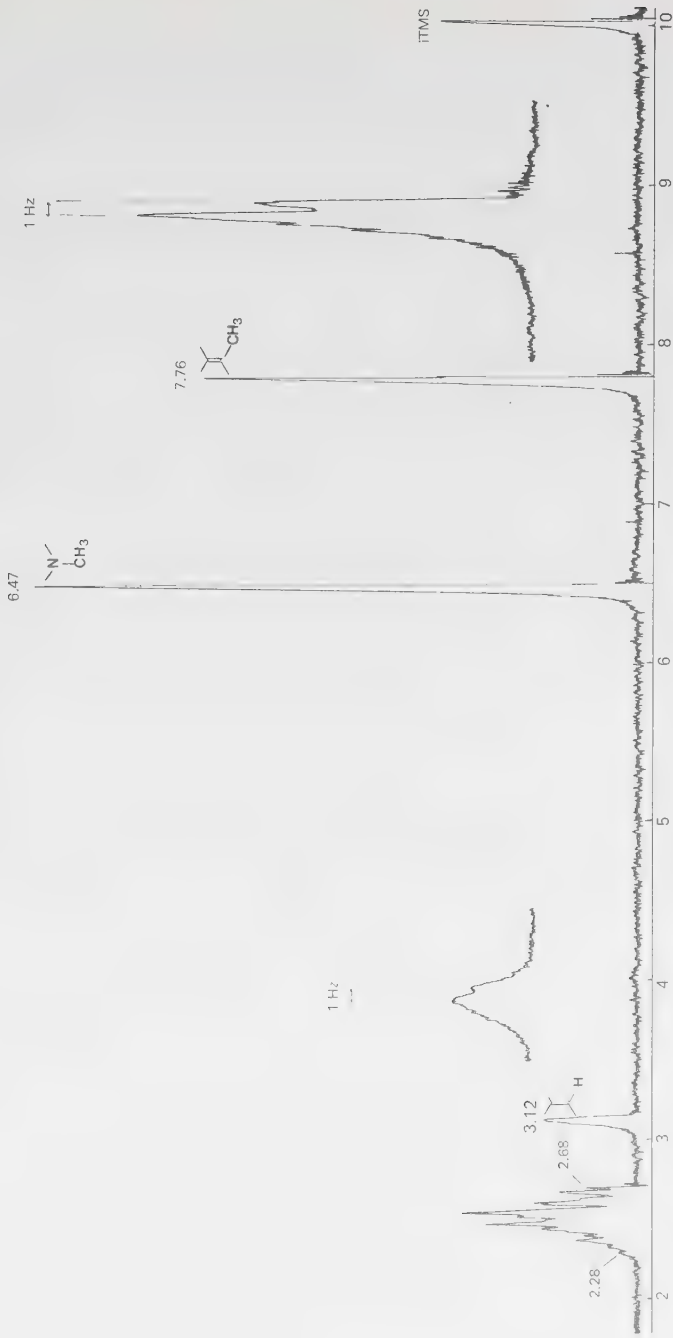


Abb. 4 ^1H -NMR-Spektrum des 1,5-Dimethyl-2-phenyl-1H-imidazols in CDCl_3 bei 60 MHz mit TMS als internem Standard

entschirmt; τ 7.58 und 7.76 sind das Resultat. Der τ -Unterschied der N-Methyl-Sin-gulets der Carbonester 24 und 26 ist nunmehr verschwunden: 6.48 für 25, 6.47 für 27. In den τ -Werten des Ringprotons, 3.04 für 25, 3.12 für 27, tritt die unterschiedliche Wirkung des benachbarten Phenyls bzw. Methyls zutage.

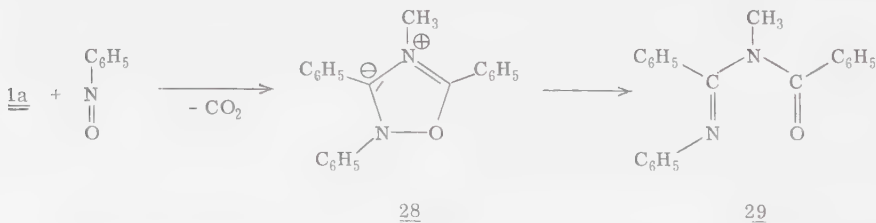
Die Ausbeuten der Cycloadditionsprodukte 24 und 26 wurde im Spektrum des Rohpro-dukts bestimmt. Mit Tetrachloräthan als zugewogenen Standard ermittelte ich 28% 24 und 27% 26.

2. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20)

Die Umsetzung von 20, insitu erzeugt aus N-Benzoyl-N-methyl-alanin, mit Cyanameisen-säure-äthylester bei 75°C führte zu 87% Kohlendioxid sowie 7% des Imidazols 24 und 21% des Isomeren 26. Die NMR-Ausbeutebestimmung bediente sich wiederum der Technik des zugewogenen Standards. Die Diskrepanz zwischen der Kohlendioxid-Entwicklung und der Ausbeute an Imidazolen findet ihre Erklärung in der bereits er-wähnten Instabilität von 20, das mit überschüssigem Acetanhydrid in eine rasche DAKIN-WEST-Reaktion eintritt. Einem 1:1-Verhältnis der Imidazol-Abkömmlinge 24 und 26 aus 19 entspricht ein 1:3-Verhältnis im Produkt aus 20.

D. Nitrosobenzol

Die Verwendung von Dipolarophilen mit Hetero-Doppelbindung erschließt eine neue Möglichkeit der Stabilisierung des Kohlendioxid-freien Azomethin-ylids 18. Die Re-aktion von 1a mit Nitrosobenzol möge dies zeigen (Lit. 10).

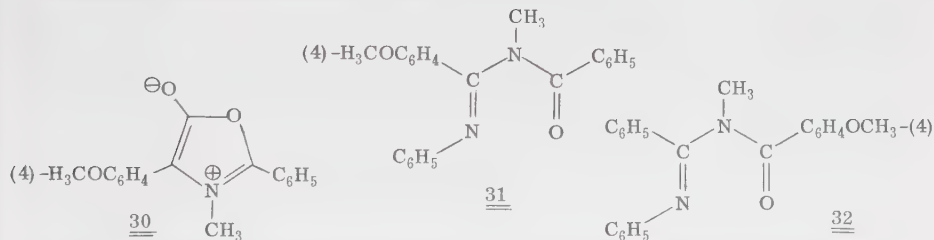


In 29 verteilen sich 6 π -Elektronen auf 3 von 5 Molekülorbitalen des offenkettigen Systems eines Hetero-pentadienyl-anions. Das Azomethin-ylid 28 entspricht einem Cyclopentenyl-anion. Beim Grundkörper, dem Pentadienyl-anion selbst, liegt das electrocyclische

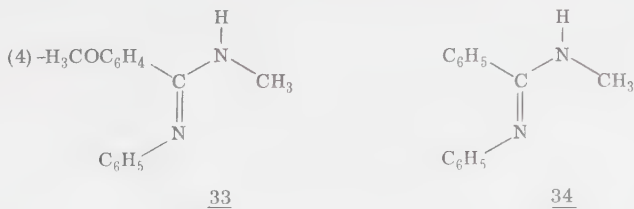
Gleichgewicht auf der Seite des Cyclopentenyl-anions. Im vorstehenden Fall wirkt sich die geringe NO- σ -Bindungsenergie in 28 sowie die hohe π -Bindungsenergie des Carbonyls und die Amidmesomerie energetisch zugunsten von 29 aus.

1. 3-Methyl-2-phenyl-4 (4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (30)

Obwohl dieses mesoionische Oxazolium-5-olat 30 stabil und isolierbar ist, wurde die in situ Technik angewandt. Nach der Umsetzung bei 70°C — es wurden in 3 Stunden 84% Kohlendioxid entwickelt — isolierte man zu 80% ein farbloses kristallines Pulver. Neben dem großen Schmelzbereich von 114–130°C untermauerte das NMR-Spektrum das Nebeneinander zweier isomerer Acyl-amidine, denen die Struktur 31 und 32 zukommen. Die Aussage, welchem Isomeren welche Signale zukommen, ist wegen der Linienarmut des Spektrums nicht möglich.



Die N-Methyl-Gruppen beider Isomere haben eine chemische Verschiebung von τ 6.83. Eine Methoxy-Gruppe erscheint bei τ 6.32, die andere, intensivere bei 6.16. Eine Trennung des Isomerengemischs gelang weder durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel noch durch fraktionierte Kristallisation. Das Gemisch wurde deshalb in methanolischer Natronlauge zu den Amidinen 33 und 34 hydrolysiert.



Diese beiden Verbindungen ließen sich mittels Dünnschichtchromatographie einfach trennen. Bezogen auf eingesetztes Acyl-amidin isolierte ich in 56proz. Ausbeute 33; 34 entstand zu 30%.

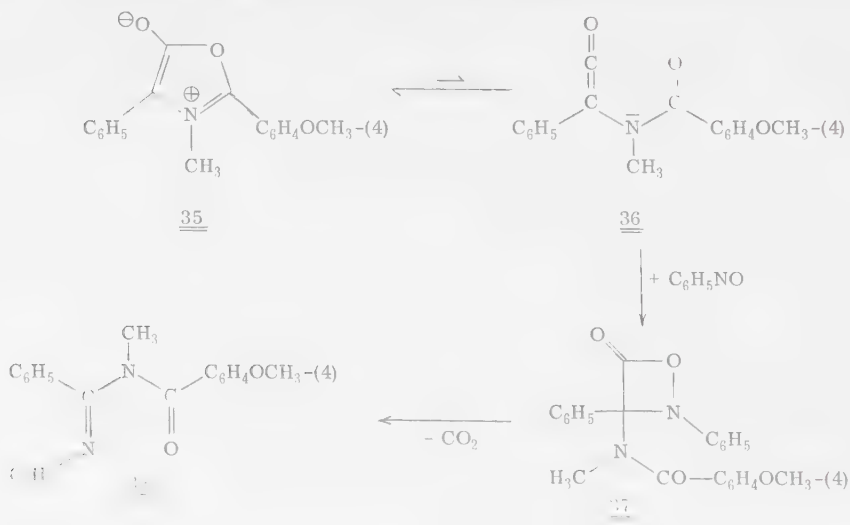
Die Strukturen der Amidine wurden außer durch $^1\text{H-NMR}$ (nur 33 zeigt bei τ 6.32 ein Methoxy-Signal) durch unabhängige Synthese sichergestellt. Die Bestimmung der Acylamidin-Verhältnisse wurde anhand der OCH_3 -Singulets des NMR-Spektrums des Rohprodukts von 31 und 32 vorgenommen. Mit Tetrachloräthan als zugewogenem Standard ermittelte ich 53% 31 und 38% 32. Die Zuordnung gründet sich auf das Ergebnis der Hydrolyse (56% 33, 30% 34).

2. 3-Methyl-4-phenyl-2(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35)

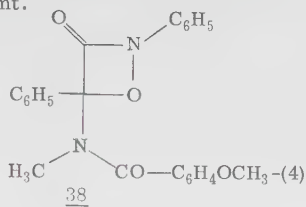
Die Cycloaddition von Nitrosobenzol an das genannte Oxazolium-5-olat 35 lieferte in 56proz. Ausbeute ebenfalls die Acylamidine 31 und 32. Das NMR-Spektrum des kristallinen Rohprodukts zeigte die selben Banden, die man bei Verwendung des "Münch-nons" 30 beobachtete. Die Ausbeute wurde NMR-spektroskopisch bestimmt; das Isomerengemisch enthielt 31 und 32 im 21:79-Verhältnis.

Die Oxazolium-5-olate 19 und 20 weisen einen größeren Unterschied im Substitutionsmuster auf als 30 und 35. Bei der hier erforderlichen in-situ-Arbeitsweise gelang es leider nicht, Reaktionsprodukte aus Nitrosobenzol zu fassen.

Die Bildung der Addukte 31 und 32 ist nicht nur über eine einleitende 1,3-dipolare Cycloaddition denkbar. Das Oxazolium-5-olat könnte über das valenztautomere Acylamino-keten 36 in einer Cycloaddition vom Typ $2+2 \rightarrow 4$ reagieren. Das zu erwartende 1,2-Oxazetidin-4-on 37 sollte unter Bildung von 32 spontan Kohlendioxid abspalten.



Cycloadditionen von Ketenen an aromatische Nitrosoverbindungen wurden schon 1911 von STAUDINGER und JELAGIN beschrieben (Lit. 34). Arbeiten von KRESZE und TREDE (Lit. 35) bestätigen den Befund (Lit. 34), daß bei derartigen Reaktionen ebenfalls beide Additionsrichtungen genutzt werden. Neben 37 ist eine entgegengesetzte Anlagerung des Ketens an Nitrosobenzol möglich, bei der es zur Entstehung des isomeren 1,2-Oxazetidin-3-on 38 kommt.

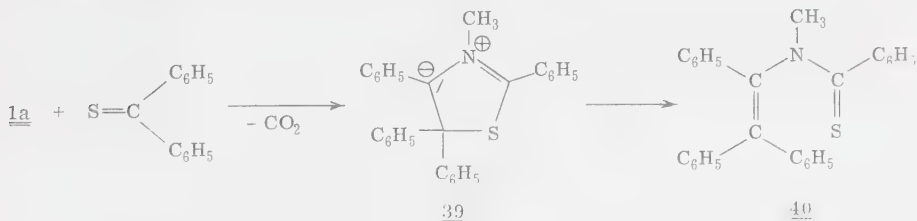


Verbindungen dieses Typs sind stabil. Ob es zur Bildung von 37 oder 38 kommt, hängt von der Substitution der aromatischen Nitrosoverbindung ab (Lit. 35). Enthält sie in p-Stellung einen Rest mit starkem +M-Effekt (z.B. 4-Dimethylamino-nitrosobenzol) verläuft die Reaktion über 37. Nitrosobenzol selbst dagegen reagiert mit Ketenen unter Bildung der faßbaren 1,2-Oxazetidin-3-one (analog 38). Die Addukte 31 und 32 machen also in doppelter Hinsicht den Mechanismus über eine Keten-Zwischenstufe unwahrscheinlich:

1. Die Entstehung des Isomerengemisches 31 und 32 kann nicht begründet werden.
2. Es sollte zur bevorzugten Bildung von 38 kommen.

E. Thiobenzophenon

Das Mesoion 1a und Thiobenzophenon setzen sich bei Raumtemperatur quantitativ unter Bildung des Thiacylenamins 40 um (Lit. 9).



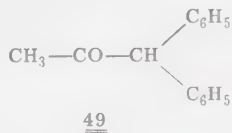
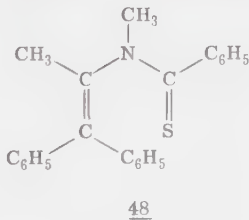
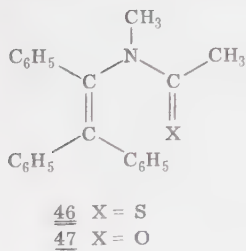
Das Rohprodukt der Thiobenzophenon-Addition enthielt die Thioenamide 41 und 42. Infolgedessen gelangte man bei der reduktiven Desulfurierung zu den Ketonen 44 und 45, die sich mittels Dünnschichtchromatographie trennen ließen. Das aus dem "Münchnon" 30 erhaltene Rohprodukt lieferte dabei die Ketone 44 und 45 zu 14 und 8%. Obwohl 41 und 42 in ihrer Struktur sehr ähnlich sind und deshalb die reduktive Desulfurierung für beide Thioenamide gleich verlaufen sollte, verbieten wohl die geringen Ausbeuten den Rückschluß auf das Verhältnis von 41 und 42 im Rohprodukt. Dort war eine Bestimmung von Ausbeute und Verhältnis nicht möglich, da im NMR-Spektrum die Signale der beiden Isomeren zu dicht beieinander liegen. Das Keton 45 wurde mit authentischem Material verglichen. Das zusätzliche Auftreten einer Methoxy-Gruppe im NMR-Spektrum von 44 bei τ 6.24 untermauert dessen Formel.

2. 3-Methyl-4-phenyl-2(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35)

Die Addition von Thiobenzophenon an 35 lieferte zu 91% Ausbeute wiederum ein Gemisch der Thio-enamide 41 und 42. Durch reduktive Desulfurierung erhielt ich wie im vorangegangenen Fall die Ketone 44 und 45, diesmal jedoch 5% 44 und 41% 45.

3. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19)

Die Umsetzung von Thiobenzophenon mit 19 ergab in Anwesenheit von Acetanhydrid 68% eines einheitlich kristallinen Produkts. Das NMR-Spektrum ließ das N-Methyl-Signal bei τ 6.62 und die Thioacetylgruppe bei τ 7.40 als scharfe Singulets erkennen. Nach der reduktiven Desulfurierung isolierte man einzig das Benzhydryl-phenyl-keton 45. Dem Produkt der Cycloaddition muß also Struktur 46 zukommen.



Die Suche nach dem Regioisomeren 48 — die methanolischen Mutterlaugen wurden dünn-schichtchromatographisch aufgearbeitet — und dessen Desulfurierungsprodukt 49

blieb erfolglos. Die Cycloaddition verläuft in diesem Fall wohl regiospezifisch.

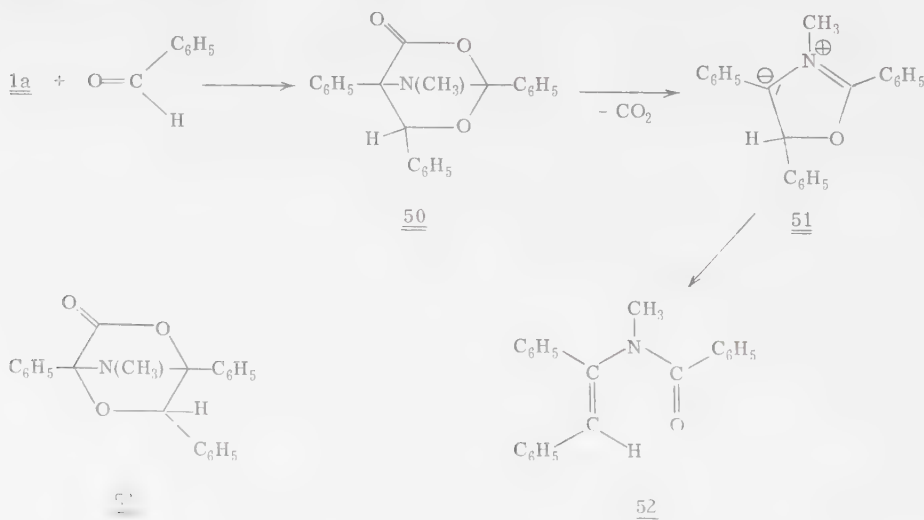
Bei der Behandlung von 46 mit einer Mischung aus Wasserstoffperoxid, Essigsäure und Ameisensäure erhielt man das oxidativ entschwefelte Acyl-enamin 47. Formal entspricht 47 dem aus 19 und Benzophenon zu erwartendem Produkt. Diese Reaktion ist infolge der Trägheit des Dipolarophils nicht zu verwirklichen. 47 ist gegen Säuren und Basen stabil; es ließ sich nicht zum Keton hydrolysieren.

4. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20)

Überraschend verlief die Reaktion des Mesoions 20 mit Thiobenzophenon. Obwohl 74% Kohlendioxid entbunden wurden, kann man nur zu 9% Ausbeute ein definiertes Produkt fassen. Es handelte sich auch um das aus 19 erhaltene Thio-enamid 46. Auch bei der dünnschichtchromatographischen Aufarbeitung war Verbindung 48 nicht nachweisbar. Man kann den Verdacht nicht ausschließen, daß die zweite Additionsrichtung zwar beschritten, die Verbindung 48 aber unter den Reaktionsbedingungen weiter verändert wurde.

F. Carbonylverbindungen

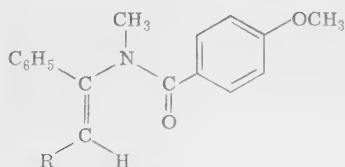
FUNKE fand, daß säurefreier Benzaldehyd mit 1a in 49% Ausbeute zum N-Acyl-enamin 52 reagierte (Lit. 8).



Nach der nicht-isolierbaren Zwischenstufe des bicyclischen 1,3-Dioxans 50 geht mit der Kohlendioxid-Abspaltung auch die Aussage über die Additionsrichtung verloren. Denkbar ist auch das 1,4-Dioxan 53 als Zwischenstufe. Beide lassen das gleiche N-Acyl-enamin 52 voraussehen. Wie in den vergangenen Fällen ermöglichte die Einführung verschiedener Substituenten in die 2- und 4-Stellung des Oxazolium-5-olats eine Lösung der Frage nach der Additionsrichtung.

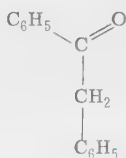
1. 3-Methyl-4-phenyl-2(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35) und aromatische Aldehyde sowie Benzil

Die Umsetzung von 35 mit Benzaldehyd bei 55°C ergab in 56% Ausbeute das Enamid 54. Das NMR-Spektrum zeigt scharfe symmetrische Singulets für die Methoxy-Gruppe bei τ 6.32 und für das Vinyl-H bei 3.46. Ob es sich bei 54 sowie allen anderen Aldehyd-Addukten um Derivate des cis- oder trans-Stilbens handelt, muß offen bleiben. Anwendung von empirischen Regeln, die die chemische Verschiebung an olefinischen Doppelbindungen berechnen lassen, lieferten kein eindeutiges Ergebnis (Lit. 36).

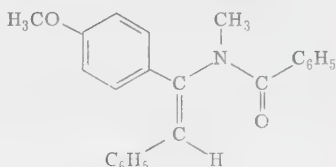


54 R = C₆H₅

55 R = C₆H₄Cl-(4)

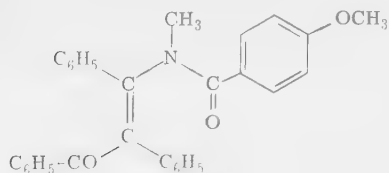


56

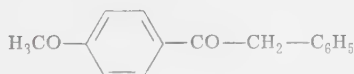


57

Die Struktur wurde durch Abbaureaktionen gesichert. Bei der sauren Hydrolyse mit 85proz. Phosphorsäure bei 100°C wurde Anissäure abgespalten und Desoxybenzoin 56 gebildet. NMR-Spektroskopie der Mutterlauge zeigte, daß das Regioisomere 57 innerhalb der Nachweisgrenzen der NMR-Spektroskopie nicht auftrat.



58



59

Mit p-Chor-benzaldehyd reagierte 35 in 51% Ausbeute zum Chlor-enamid 55. Die Struktur wurde aus Analogiegründen erschlossen.

Einfache Ketone sind träge Dipolarophile; Benzophenon reagiert nicht mit "Münchnonen". Bei der Umsetzung von Benzil mit dem Mesoion 35 isolierte ich zu 36% das Benzoyl-stilben-Derivat 58.

2. 3-Methyl-2-phenyl-4(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (30) und Benzaldehyd

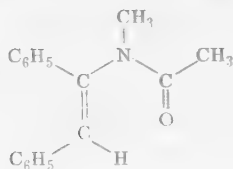
Das zu 54 regioisomere Acyl-enamin 57 entstand zu 17%, wenn man Benzaldehyd mit dem Münchnon "30 bei 45-50°C umsetzte. Im NMR-Spektrum tritt die Methoxy-Gruppe bei τ 6.17 auf und das Vinyl-Proton bei 3.62. Signale des Isomeren 54 waren weder in Spektren des Rohprodukts noch in denen der Mutterlaugen ausfindig zu machen. Die Cycloaddition verläuft somit ausschließlich über das 1,3-Dioxan-Derivat analog 50.

Die Bildung des N-Acyl-enamins 57 ist stark von der Reaktionstemperatur abhängig, wenn man sich der in situ-Arbeitsweise bedient. Bei Verwendung von α -Acylamino-säure, Benzaldehyd und Acetanhydrid im Molverhältnis 1:10:2 erhielt man die maximale Ausbeute an 57, nämlich 17%, bei ca. 80°C. Niedrigere und höhere Temperaturen verringerten die Bildung von 57 erheblich.

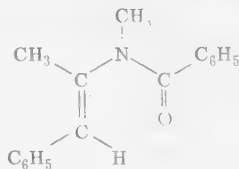
Die Struktur wurde durch saure Hydrolyse in 85proz. Phosphorsäure bewiesen. Nach 25stündigem Erhitzen auf 100°C isolierte ich Benzoesäure und den 4-Methoxy-acetophenon-Abkömmling 59.

3. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19) und Benzaldehyd

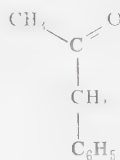
Bei Verwendung von Methyl- und Phenyl-Substituenten in 2- und 4-Stellung des meso-ionischen Oxazolium-5-olats ruft man keine Veränderung der eindeutigen und spezifischen Orientierung der Benzaldehyd-Addition hervor. In situ erzeugtes 19 ergab unter Entbindung von 96% Kohlendioxid maximal 71% des N-Acyl-enamids 60. Das Singulett des Vinyl-Protons im NMR-Spektrum bei τ 3.11 und das der Methylgruppe bei 8.13 weisen auf die Struktur von 60 hin. Die saure Hydrolyse zu Desoxybenzoin (56) bestätigte das.



60



61



62

In einer Versuchsreihe wurden die Ausbeuten an 60 optimiert. Tab. 5 zeigt die Abhängigkeit von Reaktionstemperatur und Molverhältnis der Reaktionspartner. Die Ausbeuten wurden aus NMR-Spektren der Rohprodukte mit zugewogenem Standard ermittelt.

Tab. 5 Abhängigkeit der Ausbeute am N-Acyl-enamid 60 von der Reaktionstemperatur und dem Molverhältnis der Reaktionspartner

°C	Molverhältnis ^{a)}	% Ausbeuten
85-90	1 : 5 : 5	20
109	1 : 5 : 5	44
136	1 : 5 : 5	51
136	1 : 2 : 10	71

a) Molverhältnis von Aminosäure : Acetanhydrid : Benzaldehyd

4. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20) und Benzaldehyd

Wie mit den anderen Mesoionen verlief die Umsetzung von "Münchnon" 20 mit Benzaldehyd unter ausschließlicher Bildung eines N-Acyl-enamids. 61 wurde zu maximal 40% gebildet; Tab. 6 zeigt die Abhängigkeit der Ausbeute an 61 von Reaktionstemperatur und Molverhältnis.

Tab. 6 Abhängigkeit der Ausbeute an N-Acyl-enamid 61 von der Reaktionstemperatur und dem Molverhältnis der Reaktionspartner

°C	Molverhältnis ^{a)}	% Ausbeute
84	1 : 5 : 5	18
111	1 : 5 : 5	26
138	1 : 5 : 5	26
138	1 : 2 : 10	40

a) Molverhältnis von Aminosäure : Acetanhydrid : Benzaldehyd

Saure Hydrolyse von 61 in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin ergab direkt das Hydrazon des Phenylacetons (62). Bei Verwendung von 85proz. Phosphorsäure ließ sich 62 neben Benzoesäure isolieren.

G. Diskussion der Regioselektivität

Die Bildung der Produkte zweier Additionsrichtungen erfolgt in konkurrierenden Reaktionen; die Orientierungsphänomene sind kinetischer Natur. Über den Zusammenhang von Isomerenverhältnis und Unterschied der freien Aktivierungsenthalpie bei 25°C orientiert die folgende Zusammenstellung.

Isomerenverhältnis	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)
99 : 1	2.71
98 : 2	2.29
95 : 5	1.73
91 : 9	1.36
86 : 14	1.07
80 : 20	0.81
67 : 33	0.41
50 : 50	0.00

Betrachtet man die untersuchten Systeme, so fällt auf, daß unter den geprüften Dipolarophilen nur die Carbonylverbindungen hohe Regiospezifität bei der primären Cycloaddition an "Münchnone" zeigen. Das 4π -Elektronensystem des cyclischen Azomethinylids, des Hetero-allyl-anions, hat kein ausgeprägtes elektropositives und elektronegatives Zentrum. Es kommt zwar zu Bevorzugung einer Richtung der Addition, die allen Systemen gemeinsam ist: C-4 des Oxazolium-5-olat-Systems scheint mehr nucleophil zu sein als C-2 oder, umgekehrt betrachtet, C-2 elektrophiler als C-4. Der Grund dafür mag in der Konjugationsmöglichkeit von C-4 mit dem exocyclischen Carbonylsauerstoff liegen. Es geht wohl schon zu weit, die erhöhte Nucleophilie mit einem Mehr an negativer Ladung gleichzusetzen. Infolgedessen wird sich leichter ein Orientierungskomplex (Abb. 5) bilden, in dem das elektrophile Ende des Dipolarophils C-4 gegenüberliegt. Bei der regiospezifischen Addition der Carbonylgruppe an mesomische Oxazolium-5-olate entstehen die beiden neuen σ -Bindungen zwischen dem elektrophilen Aldehyd-Kohlenstoff und C-4 des "Münchnons" sowie zwischen C-2 und dem Carbonyl-Sauerstoff. Die umgekehrte Additionsrichtung ist so viel ungünstiger, daß sie außerhalb der Nachweisgrenzen mit der zuerst beschriebenen nicht konkurrieren kann. Setzt man die Nachweisgrenze des regiosomeren Produkts bei 2% an, so bedeutet die $\Delta G^\ddagger = 2.2$ kcal/mol ± 0.1 ist bezeichnend, daß die Orientierung an die Carbonyl-

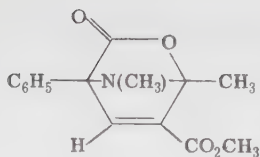
gruppe nur von der Struktur des mesoionischen Ringsystems, nicht aber von der Natur der vertauschten Substituenten determiniert wird.



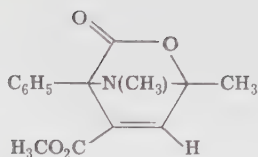
Abb. 5 Schematische Darstellung eines 2-Ebenen-Orientierungskomplexes bei der Cycloaddition eines Dipolarophils $d=e$ an ein "Münchnon"

1,3-Dipolare Cycloadditionen zeichnen sich durch hohe negative Aktivierungsentropien aus, bedingt durch einen hohen Ordnungsgrad im Übergangszustand. Für die Cycloadditionen des Oxazolium-5-olats 1a fanden KNORR, HUISGEN und STAUDINGER $\Delta S^\ddagger$ -Werte von -20 bis -32 Clausius (Lit. 7). Für die Reaktion des Benzaldehyds mit 1a ermittelten sie -43 Clausius. Der Versuchung sei hier widerstanden, daraus einen höheren Ordnungsgrad im Übergangszustand der Benzaldehyd-Addition im Vergleich zur Propiolsäure-methylester-Addition herzuleiten, für die $\Delta S^\ddagger = -21$ Clausius gefunden wurde. Die Entropie ist bei so komplizierten Molekülen eine zahlenmäßig schwer zu erfassende Funktion.

Geringer ist die Regiospezifität, die gegenüber anderen Dipolarophilen beobachtet wurde. So entstanden zum Beispiel aus 19 und Propiolsäure-methylester die Pyrrole 21 und 22 über die Primäraddukte 63 und 64 im 58:42-Verhältnis. Man wird die Elektrophilie des Propirolester- β -Kohlenstoffs kaum für weniger ausgeprägt halten als die des Benzaldehyd-Kohlenstoffs. Dennoch unterscheiden sich die zu 21 und 22 führenden Reaktionswege nur noch um $\Delta \Delta G^\ddagger = 0.25$ kcal/mol.



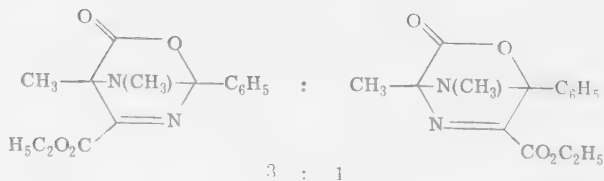
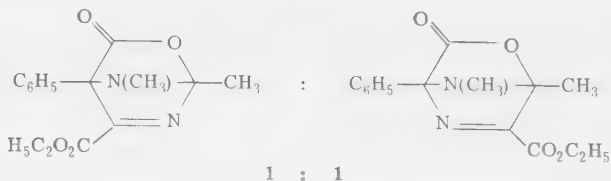
63



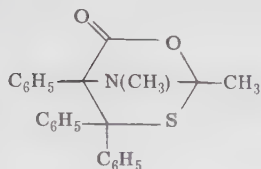
64

Vermutlich ist die Elektrophilie gar nicht der maßgebende Parameter. Wie schon weiter oben angedeutet wurde, zeichnet sich nach der MO-Störungstheorie diejenige Additionsrichtung aus, bei der es zur Überlappung der Orbitale mit dem größten Atomorbitalkoeffizienten von 1,3-Dipol und Dipolarophil kommt. BASTIDE (Lit. 31) und HOUK et al. (Lit. 30) haben solche Koeffizienten für HOMO und LUMO von Alkenen und Alkinen mit CNDO/2 berechnet. Für Heteromere Mehrfachbindungen liegen solche Daten noch nicht vor; sie sind auch wohl wegen der Einführung des Heteroatoms mit noch größeren Fehlern behaftet. Für die α - und β -Position des Propiolsäureesters liefert die CNDO/2-Kalkulation folgende Atomorbitalkoeffizienten (Lit. 37): HO 0.16, 0.23; LU 0.30, 0.50.

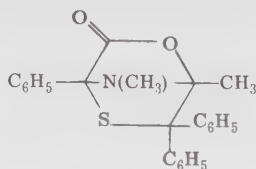
Verblüffend gering ist die orientierende Kraft der CN-Dreifachbindung des Cyanameisensäure-esters, wie die folgenden Verhältnisse der Primäraddukte (aus den Produktanalysen erschlossen) lehren.



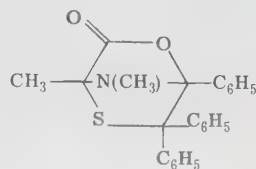
Während 19 mit Thiobenzophenon anscheinend nur über 65 (68% 46) und nicht über 66 reagiert, bleiben die Verhältnisse bei dem isomeren Oxazolium-5-olat 20 undurchsichtig, da nur 9% Produkt, über 67 entstanden, isolierbar waren.



65



66



67

Man kann nicht ausschließen, daß das isomere Produkt 48 unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist. Mit dieser Annahme würden sich Orientierungsverhältnisse von 68 : 32 für 19 und 8 : 92 für 20 ergeben.

Lassen sich die hier erarbeiteten Daten zur Regioselektivität der Cycloaddition an Oxazolium-5-olate mit anderen 1,3-Dipolen vergleichen? Aus der Chemie der Azomethin-ylide ergeben sich wenig vergleichbare Experimente. Aus geeignet substituierten Aziridinen gehen Azomethin-ylide durch electrocyclische Öffnung der CC-Bindung des dreigliedrigen Heterocyclus hervor (Lit. 38). Diese wurden entweder an bindungssymmetrische Dipolarophile addiert, oder die gleichartige Substitution an den terminalen Zentren des 1,3-Dipols verhinderte das Auftreten von Regioisomeren.

Auf Grund der mesoionischen Struktur der "Münchnone" liegt ein Vergleich mit den "Sydnonen", bei denen es sich um Vertreter der Azomethin-imine handelt nahe (Lit. 39). Bei Verwendung von Propiolsäure-methylester als Dipolarophil entstehen sowohl bei "Münchnonen" als auch bei "Sydnonen" die beiden möglichen Regioisomeren (Lit. 5,40). Auch Benzaldehyd liefert bei beiden Systemen übereinstimmend Produkte nur einer Additionsrichtung. Bei den "Sydnonen" spielt die Frage nach dem maximalen Gewinn an σ -Bindungsenergie beim Entstehen der beiden neuen σ -Bindungen eine entscheidende Rolle. Die Enden des "Sydnon"-Dipols sind ein Kohlenstoff und ein Stickstoff-Atom. Während bei Dipolarophilen mit CC-Mehrfachbindung stets eine CC- und eine CN- σ -Bindung neu gebildet werden, unterscheiden sich bei Dipolarophilen mit CX-Mehrfachbindung die beiden regioisomeren Addukte deutlich im Gewinn an σ -Bindungsenergie. Deshalb verläuft z.B. die Addition von N-Phenyl-sydnon an 4,4'-Dimethoxythiobenzophenon ausschließlich unter Bildung von Bis(4-methoxyphenyl)-methylen-(N-thioformylphenyl)-hydrazin (Lit. 41).

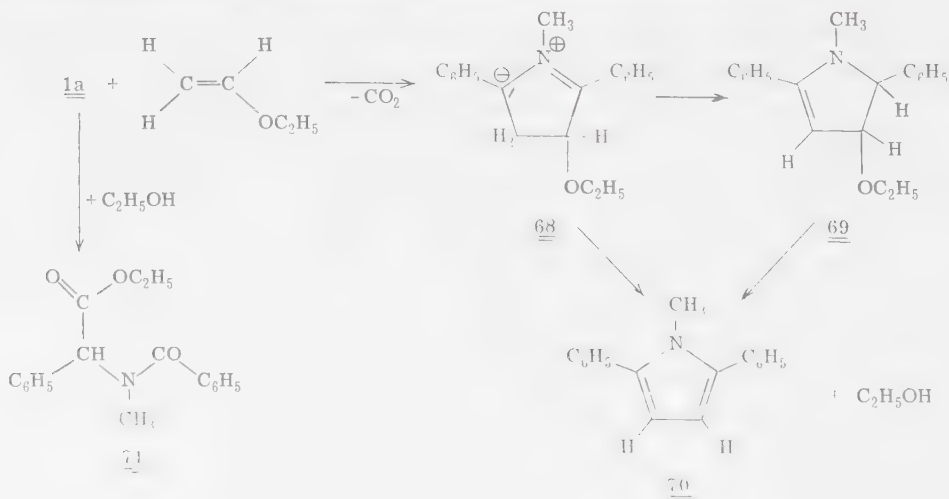
Die mesoionischen Oxazolium-5-olate enthalten als Azomethin-ylide Kohlenstoffatome als terminale Zentren. Die im Verlauf der Cycloaddition gewonnene σ -Bindungsenergie bleibt naturgemäß gleich. Kommt es hier zur Bevorzugung oder gar ausschließlicher Bildung eines Regioisomeren, müssen andere Effekte verantwortlich sein.

III. Reaktion des 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olats mit Äthyl-vinyl-äther

Die mesoionischen Oxazolium-5-olate haben zwei Möglichkeiten zur Cycloaddition:

1. Reaktion als 1,3-Dipol unter Bildung von 5gliedrigen Heterocyclen über bicyclische Verbindungen als Primäraddukte. 2. Reaktion als Keten oder Ketenoid, wobei Derivate des Cyclobutanons entstehen oder durchlaufen werden. Wie alle Experimente zeigten, findet die 1,3-Dipolare Cycloaddition dann statt, wenn der Dipolarophil eine elektronen-arme Mehrfachbindung aufweist. Elektronenreiche Olefine dagegen induzieren die ketenoide Reaktionsweise. Bislang wurde noch keine Verbindung gefunden, in der diese beiden Prinzipien nebeneinander besprochen wurden. Ungeklärt blieb, wie sich 1a gegenüber Enoläthern verhält.

In träger Reaktion cycloaddierte sich Äthyl-vinyl-äther an das Mesoion 1a. Man isolierte nach 48 Stunden bei 35°C in 33% Ausbeute 1-Methyl-2,5-diphenyl-pyrrol (70). Aus der Mutterlauge destillierte ich im Hochvakuum N-Benzoyl-N-methyl-C-phenyl-glycin-äthylester (71) ab. Damit kann man das folgende Reaktionsschema aufstellen.



Die Abspaltung von Äthanol ist auf den Zwischenstufen 68 oder 69 sinnvoll. Das Azomethinylid 68 kann sich direkt durch Aromatisierung stabilisieren. Die in dem anderen Fall der Äthanol-Eliminierung vorangehende Prototropie 68 $\rightarrow$ 69 findet ihre Berechtigung in der analogen Bildung von 2-Pyrrolinen aus 1a und olefinischen Dipolarophilen (Lit. 6). Das freigewordene Äthanol reagiert mit noch nicht-umgesetztem 1a zum Ester 71 ab.

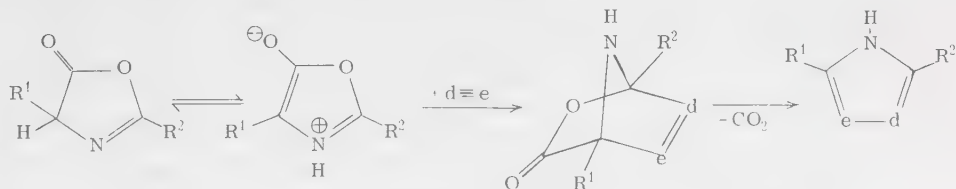
Andere Enoläther waren nicht zur Reaktion mit 1a zu bewegen. Versuche mit 1-Methoxypropen, 2-Methoxypropen, Dihydropyran oder Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester ergaben keine definierten Produkte.

IV. Versuche zur Thermolyse und Photolyse von 2-Oxazolin-5-onen

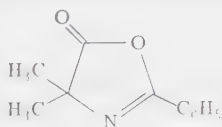
A. Problemstellung

Neben den aromatischen Oxazolium-5-olaten, den "Münchnonen", zeigen auch die nicht-aromatischen 2-Oxazolin-5-one die Fähigkeit zur 1,3-dipolaren Cycloaddition.

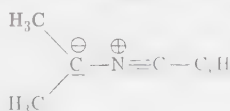
Wie der nachstehend skizzierte Reaktionsablauf zeigt, geht der Cycloaddition eine Prototropie zu einem mesoionischen Oxazolium-5-olat, das Wasserstoff am Stickstoff trägt, voraus. Das Tautomerie-Gleichgewicht 2-Oxazolin-5-on $\rightleftharpoons$ Oxazolium-5-olat wird durch IR- und UV-Spektren belegt (Lit. 42).



Kinetische Messungen zeigten, daß die Kohlendioxid-Entbindung nach der Vereinigung von Dipol und Dipolarophil stattfindet (Lit. 43). Ein weiterer Befund, der dieses mechanistische Konzept stützt, ist die Tatsache, daß das 4,4-Dimethyl-azlacton 72 selbst in siedendem Xylol gegenüber Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester stabil ist (Lit. 42). Hier ist eine Tautomerie nicht mehr möglich; eine 1,3-dipolare Aktivität sollte 72 erst nach Abspaltung von Kohlendioxid als Nitryl-ylid 73 entfalten.



72

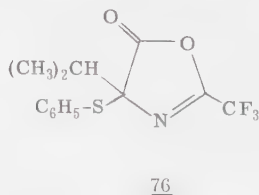
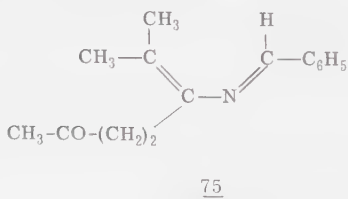
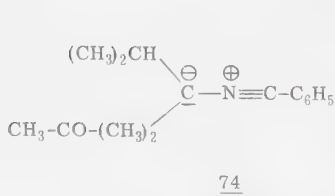


73

B. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on

Wenn 72 mit Acetylen-dicarbonsäure-dimethylester in siedendem Xylol nicht reagiert, so bedeutet das, daß 72 bei ca. 140°C noch nicht Kohlendioxid abspaltet. Auch in Phenyl-acetylen war 72 bei 142°C stabil; 82% (NMR-spektroskopisch bestimmt) wurden unverändert zurückgewonnen. Auch beim Erhitzen in Phenyl-propionsäure-äthylester auf 180°C wurde noch keine Zersetzung von 72 konstatiert. Erst bei 240°C beobachtete ich eine Gasentwicklung. Die IR-Analyse des austretenden Gases ließ neben Kohlendioxid auch Kohlenmonoxid erkennen (Banden bei 2170 und 2120 cm⁻¹). Addukte von 73 an Dipolarophile ließen sich nicht fassen. Mit 1-Naphthaldehyd als Abfangreagenz wurde zu 26% α-Benzamido-isobuttersäure, d.h. hydrolysiertes Azlacton 72 isoliert. Bei Thermolysen in der Schmelze von 72 wurde weiterhin die Bildung von 20% Benzonitril nachgewiesen.

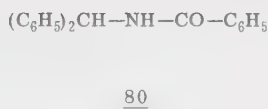
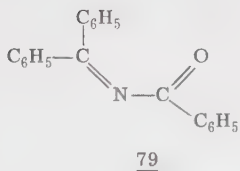
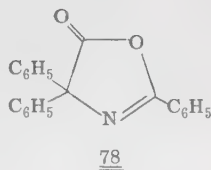
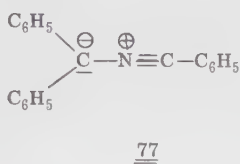
Auch im Arbeitskreis um STEGLICH untersuchte man die Thermolyse von Oxazolin-5-onen und deren Übergang in Nitril-ylide (Lit. 44). Diese Autoren stellten fest, daß die Zerfallstemperatur stark von der Natur der Azlactone abhängt: 4,4-Dialkyl-2-oxazolin-5-one zersetzen sich erst bei 180-200°C unter Kohlendioxid-Entbindung. Stabilisierungsreaktionen des 1,3-Dipols liefen der Abfangreaktion des Nitril-ylids den Rang ab. So lagert sich das aus dem 4-Isopropyl-4-(3-oxobutyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on entstehende Nitril-ylid 74 rasch unter 1,4-Wasserstoff-Verschiebung zum 2-Aza-buta-1,3-dien 75 um und ist damit der Reaktion mit dem Dipolarophil entzogen.



Eine derartige Stabilisierung scheint beim Ylid 73 nicht aufzutreten, so daß es bei der Thermolyse zu Hochpolymeren verharzt. Wie sehr die Thermolyse der Oxazolin-5-one von der Substitution abhängt, sei an folgenden Beispielen demonstriert: 4-Methyl-4-phenyl-2-trifluormethyl-2-oxazolin-5-on ist selbst bei 200°C mehrere Stunden stabil. Das 4-Phenylmercapto-azlacton 76 dagegen zerfällt bereits bei 150°C, überraschenderweise jedoch unter Kohlenmonoxid Abspaltung (Lit. 45).

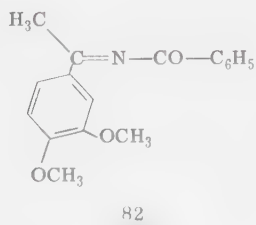
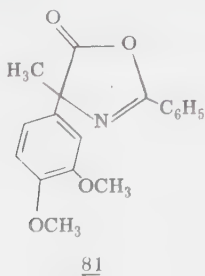
C. 2,4,4-Triphenyl-2-oxazolin-5-on

Der Gedanke, daß Ersatz der beiden Methylgruppen in 72 durch Phenylgruppen das entstehende Nitril-ylid 77 besser stabilisieren könnte, und es dadurch Abfangreaktionen zugänglicher sei, bewahrheitete sich nicht. Das Azlacton 78, das aus Benzilsäure und Benzonitril in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure leicht zugänglich ist, zerfällt auch erst oberhalb 200°C. Die Thermolyse in Substanz bei 225°C setzte neben Kohlendioxid erneut Kohlenmonoxid frei.



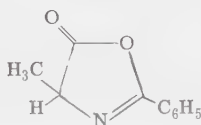
Zu 21% entstand das Benzophenon-N-benzoyl-imin 79, das neben Kohlenmonoxid aus 78 durch eine cheletrope Eliminierung entstanden sein könnte. Neben 79 entstand zu 14% Diphenylmethylamino-benzamid 80, das bereits von BIRD bei einer Thermolyse von 78 beschrieben wurde (Lit. 46).

Versuche, das Nitril-ylid 77 mit Phenyl-propionsäure-äthylester, Tolan oder trans-Stilben abzufangen, schlugen fehl. Konstant entstand 79 als einziges identifizierbares Produkt in Ausbeuten von 19-39%. Auch die Photolyse von 78 mit der Wellenlänge 2537 Å (Quecksilber-Niederdrucklampe) in einer Lösung von Norbornen in Äther ließ nur 79 entstehen. Eine Analogie bietet die Entstehung des Acetophenon-imids 82 beim Belichten des Azlactons 81 (Lit. 47).

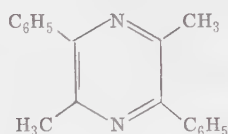


D. 4-Methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on

4H-2-oxazolin-5-one haben mit ca. 150°C eine wesentlich niedrigere Zerfallstemp. als 4,4-Dialkyl- oder 4,4-Diaryl-azlactone. BAYER thermolytierte 2,4-Diphenyl-2-oxazolin-5-on in siedendem Xylol und isolierte in 8% Ausbeute 2,3,5,6-Tetraphenyl-pyrazin (Lit. 42). Die Entstehung dieser Verbindung könnte auf eine Dimerisation des Nitril-ylids zurückgehen. In siedendem Xylol hat dieses Nitril-ylid augenscheinlich eine längere Lebensdauer als 72 bei 240°C und zerfällt nicht in unkontrollierten Reaktionen. Das bei der Dimerisierung zu erwartende Dihydro-pyrazin könnte durch Sauerstoff schnell zum Pyrazin oxidiert werden. Verallgemeinert man diese Reaktionsweise, dann sollte man erwarten, daß die Thermolyse des Azlactons 83 zum Dimethyl-diphenyl-pyrazin 84 führt. Versuche von GOTTHARDT schienen das zu bestätigen (Lit. 48).



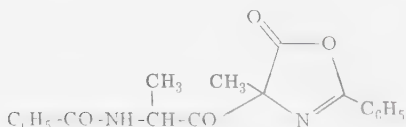
83



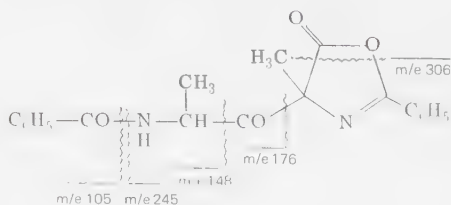
84

Eigene Experimente zeigten jedoch, daß die Reaktion komplizierter ist. 83 zersetzte sich in Decalin bei 180°C in ca. 30 min. Dabei entstand ein Produkt, dessen Struktur noch ungeklärt ist. Man kann nur sagen, daß es sich nicht um 84 oder dessen Dihydro-Derivat handelt. Das Dihydro-Derivat scheidet aus, da beim Behandeln mit nitrosen Gasen keine Veränderung der Struktur eintrat.

Die Thermolyse von 83 ohne Lösungsmittel bei 180°C lieferte in 7% Ausbeute das Dimere 85.

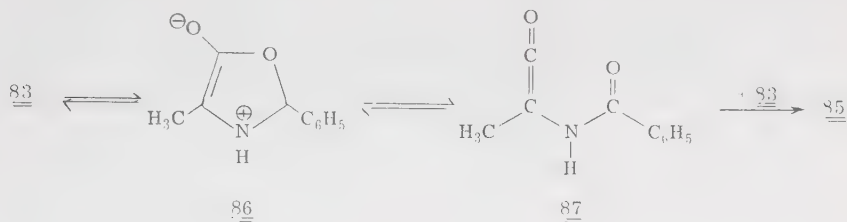


85



NMR- und IR-Spektren weisen keinen Widerspruch zur vorgeschlagenen Struktur auf; eine wesentliche Stütze erhielt sie durch das Massenspektrum, dessen Bruchstücke man wie im Formelschema gezeigt erklären kann.

Wie hat man sich die Bildung von 85 vorzustellen? Sie wird verständlich, wenn man als ersten Schritt die Prototropie zum Oxazolium-5-olat 86 annimmt, das seinerseits eine Valenzisomerisierung zum Acylamino-keten eingehen kann.



Es liegt nahe, als abschließenden Schritt die Vereinigung des Ketens 87 mit dem Azlacton 83 anzunehmen, die einer Acylierungsreaktion gleich zum Dimeren 85 führt. 85 selbst scheint nicht thermostabil zu sein. Am Schmelzpunkt von 231-234⁰C zersetzt es sich unter Gasentwicklung. Diese Reaktion, die eventuell zum selben Produkt wie die Thermolyse von 83 bei 180⁰C in Decalin führt, ist ebenfalls noch ungeklärt.

Experimenteller Teil

I. Allgemeines

A. Physikalische Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer A-60, Hersteller Varian; alle τ -Werte beziehen sich auf Tetramethylsilan als internem Standard;

IR-Spektralphotometer Modell 125, Hersteller Perkin-Elmer, Überlingen;

Selbstregistrierendes UV-Spektrometer RPQ 20 C, Hersteller C. Zeiss;

Lichtelektrisches Photometer Elko-II, Hersteller C. Zeiss.

B. Lösungsmittel

Lösungsmittel wurden nach den Vorschriften von Bunge (Lit. 49) und Weissberger (Lit. 50) gereinigt.

Für kinetische Messungen wurde Methylenchlorid benutzt. Dieses wurde zunächst säulenchromatographisch an basischem Aluminiumoxid getrocknet, dann 24 h über ge-
glühlter Pottasche unter Stickstoff rückflußgekocht, und schließlich über eine mit Glas-
ringen gefüllte 1-m-Kolonne fraktioniert.

C. Darstellung von Ausgangsverbindungen

3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat (1a) (Lit. 3a)

Die dort zum Umkristallisieren des Mesoions angegebenen Mengen Acetonitril reichen nicht aus. Bei Verwendung von 125 ml Acetonitril, die mit 1 % Acetanhydrid versehen waren, und 20 g 1a erhielt man 1a in kanariengelben Nadeln, die sich unter N₂ ohne Depression des Zers.-P. aufbewahren ließen.

3-Methyl-4-phenyl-2-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1b) (Lit. 3a)

3-Methyl-2,4-di(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1c)

Benzoylierung von N-Methyl-C-(4-nitrophenyl)-glycin mit 4-Nitrobenzoylchlorid ergab nach der in (Lit. 3a) beschriebenen Weise fast quantitativ N-Methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-C-(4-nitrophenyl)-glycin, das aus Benzol/Cyclohexan umgelöst wurde. Die Ringschluß-kondensation mit Acetanhydrid bei 55°C in N₂-Atmosphäre ergab zu 71% weinrotes 1c.

Nach Umkristallisation aus Dimethylformamid betrug der Schmp. 194-194°C (Zers.).

PE 57: 4.520 mg Substanz, 9.326 mg CO₂, 1.330 mg H₂O;

3.589 mg Substanz, 0.398 ccm N₂ bei 26°C und 721 mm

C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₆ (341.3)	Ber.	C	56.31	H	3.29	N	12.31
	Gef.	C	56.31	H	3.29	N	12.01

IR (KBr): 1709 cm⁻¹ (C=O).

UV (Methylenchlorid): λ_{max} = 489 nm (log ε = 4.28).

3-Methyl-2,4-di(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (1d)

N-Methyl-C-(4-methoxyphenyl)-glycin wurde, wie in (Lit. 3a) beschrieben, mit Anissäurechlorid acyliert. Die entstandene N-Acyl-aminosäure wird nach Ansäuern der Reaktionslösung mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Calciumchlorid und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das zähe Öl, das sich nicht kristallisieren ließ, mit Acetanhydrid unter N₂ zum Oxazolium-5-olat cyclisiert. Nach vollständiger Entfernung des Acetanhydrids und Umkristallisation erhielt man aus Acetonitril in 40 % Ausbeute gelbe Kristalle mit Zers.-P. 145-149°C.

PE 58: 3.748 mg Substanz, 9.417 mg CO₂, 1.790 mg H₂O;

4.019 mg Substanz, 0.171 ccm N₂ bei 26°C und 715 mm.

C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ (311.2)	Ber.	C	69.44	H	5.50	N	4.50
	Gef.	C	68.57	H	5.34	N	4.57

UV (Methylenchlorid): λ_{max} = 403 nm (log ε = 4.09).

3-Methyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1e) (Lit. 3a)

3-Methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1f) (Lit. 3a)

3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (30) (Lit. 3a)

3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35) (Lit. 3a)

N-Methyl-N-acetyl-C-phenyl-glycin zur in-situ-Darstellung von 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19) (Lit. 5).

N-Methyl-N-benzoyl-alanin zur in-situ-Darstellung von 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20) (Lit. 5).

4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (73) (Lit. 51).

2,4,4-Triphenyl-2-oxazolin-5-on (79) (Lit. 52)

4-Methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (84) (Lit. 42).

Darstellung von Thiobenzophenon

In Abänderung der in (Lit. 53) gegebenen Vorschrift wurde nach beendeter gemeinsamer Salzsäure- und Schwefelwasserstoff-Einleitung Schwefelwasserstoff allein nur noch 2 h eingeleitet. Anschließend wurden die tiefblauen Kristalle sofort unter einer CO₂-Dusche abgesaugt und über Kaliumhydroxid im Ölpumpenvak. getrocknet.

D. Apparaturen und Arbeitsgänge

Apparatur für die Additionsreaktionen: Ein Schlenk-Kolben wurde über einen darüber stehenden Rückflußkühler mit einer Gasbürette verbunden. Als Sperrflüssigkeit wurde gesättigte Kochsalzlösung, die zusätzlich mit 2N HCl angesäuert wurde, verwendet. Die Umsetzung wurde mit Magnetrührung in Reinstickstoff-Atmosphäre ausgeführt. Dazu wurde die Versuchsanordnung mit der Wasserstrahlpumpe evakuiert und dann mit N₂ belüftet. Diese Operation wurde mehrmals wiederholt.

Präparieren der PSC-Platten (Lit. 54). Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

II. Umsetzungen des 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat mit Nucleophilen

Die Reaktionen der "Münchnone" 1a und 1b wurden in einem Schlenk-Kolben mit aufgesetztem Rückflußkühler und Blasenähler ausgeführt. Vor Beginn eines Versuchs wurde die Apparatur sorgfältig getrocknet und mit N₂ gespült. Im Anschluß an die Alkoholyse wurde ursprünglich nach Abdestillieren des Lösungsmittels Dioxan und überschüss. Alkohols dünnschichtchromatographisch gereinigt. Diese schonende und unter milden Bedingungen ablaufende Reinigung ist unnötig. Man kann die Produkte, Ester des Glycins, sofort und unzersetzt im Hochvak. destillieren.

A. Reaktion mit Alkoholen

1. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-benzylester (8)

521.3 mg (2.02 mmol) 1a und 2.1 ml (20.2 mmol) nach (Lit. 49) gereinigter und frisch destillierter Benzylalkohol wurden mit 20 ml wasserfreiem Dioxan im Ölbad auf 55–57°C erwärmt. Nach 16 h war das Reaktionsgemisch fast vollständig entfärbt. Dioxan und überschüss. Benzylalkohol wurden i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand, ein zähes grün-gelbes Öl, wurde auf 5 PSC-Platten aufgetragen. Nach einmaligem Entwickeln mit Petroläther/Äther (4:3) isolierte man aus der einzigen wandernden Zone 571.4 mg (1.59 mmol, 79%) 8, das anschließend bei 200–205°C (Bad)/0.001 Torr unzersetzt destilliert wurde.

PE 37: 4.321 mg Substanz, 12.101 mg CO₂, 2.240 mg H₂O;
7.600 mg Substanz, 0.274 ccm N₂ bei 23° und 729 mm.

C ₂₃ H ₂₁ NO ₃ (359.4)	Ber.	C	76.86	H	5.89	N	3.90
	Gef.	C	76.43	H	5.80	N	3.98

IR (Film): 1742 (C=O Ester), 1638 (Amid-I), 1168, 1200 (C-O); 697, 725 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.22 (s, N-CH₃), 4.72 (s, Benzyl-CH₂) 3.53 (s breit, tert. α-H), 2.69 und 2.62 (2 s, 2 C₆H₅)

2. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-phenylester (9)

In 10 ml wasserfreiem Dioxan wurden 535.0 mg (2.12 mmol) 1a und 1.92 g (20.4 mmol) Phenol (nach Lit. 49 gereinigt) gelöst. Nach 3 h bei 53–55°C wurden, nachdem sich die Reaktionsmischung entfärbt hatte, Dioxan und überschüss. Phenol abdestilliert. Der gesamte Rückstand wurde auf 5 PSC-Platten aufgetragen und einmal mit Petroläther/Äther (4:3) entwickelt. Eluieren der einzigen Zone ergab 525.9 mg (1.53 mmol, 72%) 9. Durch Tieftemperatur-Kristallisation aus Äther wurden 0.45 g farblose Nadeln mit Schmp. 90.5–92.5°C gewonnen.

PE 35: 3.132 mg Substanz, 8.801 mg CO₂, 1.550 mg H₂O;
7.544 mg Substanz, 0.273 ccm N₂ bei 24°C und 723 mm.

C ₂₂ H ₁₉ NO ₃ (345.4)	Ber.	C	76.50	H	5.54	N	4.06
	Gef.	C	76.69	H	5.55	N	3.95

IR (KBr): 1765 und 1757 (C=O Ester), 1622 (Amid-I), 1166, 1199 (C-O); 728, 692, 747 cm^{-1} (C_6H_5 -wagging).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.12$ (s, NCH_3), 3.42 (s breit, CH), Signalgruppe zwischen 2.57 und 2.77 (m, 3 C_6H_5).

3. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-tert.-butylester (10)

499.2 mg (1.99 mmol) 1a und 1.86 ml (19.7 mmol) nach (Lit. 49) gereinigter und wasserfreier tert.-Butylalkohol wurden in 20 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und 67 h auf 58°C erwärmt. Von der gelbbraunen Lösung wurden Dioxan und tert.-Butylalkohol abdestilliert; der Rückstand wurde auf 5 PSC-Platten durch einmaliges Entwickeln mit Petroläther/Äther (4:3) gereinigt. Elution der intensivsten Zone gab 202.8 mg (0.64 mmol, 32%) 10. Das fast farblose Öl ist bei $180-185^\circ\text{C}$ (Bad)/0.001 Torr unzer setzt destillierbar. Bei Verwendung von Äthylenchlorid als Lösungsmittel und Verzicht auf PSC-Reinigung gewann man nach Hochvak.-Destillation 0.34 g (1.05 mmol, 52%) 10.

PE 38: 4.270 mg Substanz, 11.64 mg CO_2 , 2.700 mg H_2O ;

4.828 mg Substanz, 0.206 ccm N_2 bei 23°C und 729 mm.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (325.4)

Ber. C 73.82 H 7.12 N 4.30

Gef. C 74.40 H 7.08 N 4.72

IR (Film): 1733 (C=O Ester), 1638 (Amid-I), 1150 (C-O), 700, 717 cm^{-1} (C_6H_5 -wagging).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 8.50$ (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.18 (s, NCH_3), 3.69 (s breit, CH), Signalgruppe zwischen 2.57 und 2.62 (2s, 2 C_6H_5)

4. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-methylester

Die bereits in (Lit. 3a) erwähnte Umsetzung von 1a mit Methanol wurde durch Verwendung von wasserfreiem Dioxan als Lösungsmittel verbessert. Aus 514.3 mg (2.04 mmol) 1a und 0.82 ml (20.2 mmol) Methanol erhielt man bei 53°C in 20 ml Dioxan 482.2 mg (1.70 mmol, 84%) N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-methylester, dessen physikalische Daten (Siedepunkt, IR) mit den in (Lit. 3a) beschriebenen übereinstimmten. Im NMR-Spektrum (DCCl_3) wurde für das tert. α -H τ 3.60 ermittelt.

B. Reaktion mit Aminen

1. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-cyclohexylamid (12)

Aus 504.5 mg (2.00 mmol) 1a und 1.37 ml (12.0 mmol) Cyclohexylamin, gelöst in 20 ml wasser- und säurefreiem Äthylenchlorid, isolierte man nach 50 min bei 58°C und Abdestillieren von Lösungsmittel und Nucleophil aus Äthanol 490.3 mg verfilzte Nadeln mit Schmp. 179–181°C; aus der Mutterlauge weitere 62.8 mg 12, zusammen 553.1 mg (1.58 mmol, 79%).

PE 36: 3.613 mg Substanz, 10.008 mg CO₂, 2.470 mg H₂O;
3.338 mg Substanz, 0.253 ccm N₂ bei 24°C und 730 mm.

C ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₂ (350.4)	Ber.	C	75.40	H	7.48	N	7.99
	Gef.	C	75.59	H	7.65	N	8.36

IR (KBr): 3260 (st, NH assoz.), 1641, 1630 (Amid-I), 1563 (Amid-II), 700, 710, 732 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = Signalgruppe zwischen 7.80 und 9.05 (m, Cyclohexyl-H), 7.13 (s, NCH₃), 3.88 (s breit, CH und NH), Signalgruppe zwischen 2.57 und 2.60 (2 s, 2 C₆H₅).

2. N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-tert.-butylamid (13)

In 10 ml wasser- und säurefreiem Methylenchlorid wurden 512.8 mg (2.04 mmol) 1a und 2.0 ml (19.0 mmol) tert.-Butylamin gelöst. Nach 30 min Rühren bei Raumtemp. war die gelbe Farbe des "Münchnons" verschwunden. Aus Dioxan/Petroläther gewann man nach Entfernen von Lösungsmittel und überschüss. Amin 0.56 g (1.73 mmol, 85%) 13 mit Schmp. 126–138°C. Ein kleiner Teil wurde mittels PSC gereinigt und zeigte Schmp. 139–141°C.

PE 40: 4.129 mg Substanz, 11.201 mg CO₂, 2.780 mg H₂O;
2.812 mg Substanz, 0.225 ccm N₂ bei 24°C und 727 mm.

C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ (324.4)	Ber.	C	74.04	H	7.46	N	8.64
	Gef.	C	74.03	H	7.53	N	8.79.

IR (KBr): 3303 (st, NH assoz.), 1665, 1659 (Amid-I), 1550 (Amid-II), 716, 721, 698 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.66 (s, C(CH₃)₃), 7.10 (s, NCH₃), Signalgruppe zwischen 3.88 und

4.10 (2 s, breit, CH und NH), Signalgruppe zwischen 2.50 und 2.54 (2 s, 2 C₆H₅).

C. Versuch der Umsetzung mit Phenyl-magnesiumbromid

1. in Methylenchlorid: 506.8 mg 1a wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Bei Zugabe von 2.16 mmol Phenyl-magnesiumbromid in 1.15 ml Äther färbte sich das Reaktionsgemisch spontan dunkel. Nach Zugabe von 2N HCl wurde die organische Phase erneut gelb, anschließend verblaßte die Farbe. Beim Aufarbeiten isolierte man 0.41 g (1.52 mmol 75%) N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin.

2. in Äther: Arbeitete man bei Raumtemp., erzeugte die Zugabe der äther. Grignard-Lösung zur Suspension von 1a in Äther dasselbe dunkle zähe Öl, wie man es bei Verwendung von Methylenchlorid erhielt. Kühlte man die Äther-Suspension von 1a auf -40°C, bevor man die Grignard-Lösung zutropfte, blieb der kristalline Zustand der Suspension erhalten. Die Farbe veränderte sich von gelb nach gelbgrün. Nach Zugabe der Grignard-Lösung wurde auf -10°C aufgetaut und durch eine Stickstoff-Fritte filtriert. Das gelbgrüne Pulver ist extrem hygroskopisch, jedoch bei Raumtemp. stabil. Die C,H,N-Analyse ergab keine korrelierbaren %-Zahlen. Bei der Zersetzung mit Methylenchlorid/2N HCl isolierte man wieder N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin.

3. in Benzol: Beim Zutropfen der Grignard-Lösung zur benzolischen Suspension von 1a bei Raumtemp. trat die gleiche gelbgrüne Suspension wie beim Versuch in Äther bei -40°C auf. Der Versuch, ein eventuell gebildetes Addukt durch Reaktion mit Acetylchlorid abzufangen, schlug fehl. Beim Aufarbeiten wurde fast quantitativ N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin isoliert.

III. Umsetzung des 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat mit Nucleophilen

A. N-Methyl-N-(4-nitrobenzoyl)-C-phenylglycin-methylester (11)

Der Lösung von 0.59 g (1.99 mmol) 1b in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 10 ml (253 mmol) wasserfreies Methanol hinzugefügt. Dabei schlug die weinrote Farbe nach rost-rothbraun um. Nach 3 h Kochen am Rückflußkühler war die Reaktionsmischung nur noch schwach gefärbt; vollständige Entfärbung trat über Nacht ein. Nach Abziehen

von Methylenchlorid und überschüss. Methanol i.Vak. destillierten bei 200–205°C (Bad)/0.001 Torr 0.55 g (1.68 mmol, 84%) 11 als fast farbloses Öl.

PE 56: 4.042 mg Substanz, 9.231 mg CO₂, 1.780 mg H₂O;
4.871 mg Substanz, 0.394 ccm N₂ bei 26°C und 721 mm.

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ (328.3)	Ber.	C	62.19	H	4.91	N	8.53
	Gef.	C	62.33	H	4.93	N	8.76

IR (Film): 1742 (C=O Ester), 1640, 1649 (Amid-I); 1348, 1520 (NO₂); 1172, 1208 (C-O); 864, 850 (C₆H₄-wagging); 700, 730 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

B. N-Methyl-N-(4-nitrophenyl)-C-phenylglycin-cyclohexylamid (14)

296.0 mg (1.0 mmol) 1b wurden in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gelöst. 2 min nach Zugabe von 10 ml (87.5 mmol) Cyclohexylamin war die Reaktionslösung bei Raumtemp. vollkommen entfärbt. Aus Äthanol erhielt man nach Abdestillieren von Lösungsmittel und überschüss. Amin i.Vak. 0.33 g farblose Nadeln mit Schmp. 179–181°C. Einengen der Mutterlauge ergab weitere 0.02 g; insgesamt 0.35 g (0.89 mmol, 89%) 14.

PE 54: 3.073 mg Substanz, 7.561 mg CO₂, 1.760 mg H₂O;
3.325 mg Substanz, 0.325 ccm N₂ bei 26°C und 714 mm.

C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₄ (395.4)	Ber.	C	66.82	H	6.37	N	10.63
	Gef.	C	67.15	H	6.41	N	10.48

IR (KBr): 3276 (NH assoz.), 1672 (Amid-I), 1592, 1610 (st, Zuordnung ungeklärt); 1538 (Amid-II?); 1514, 1347 (NO₂); 863, 849 (C₆H₄-wagging); 695, 737, 721 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

C. N-Methyl-N-(4-nitrophenyl)-C-phenylglycin-pyrrolidid (15)

0.59 g (2.0 mmol) 1b, gelöst in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid, wurden von 5.0 ml (60 mmol) Pyrrolidin in 2 min bei Raumtemp. entfärbt. Der nach dem Entfernen von Lösungsmittel und Pyrrolidin erhaltene Kristallbrei wurde aus Äthanol umkristallisiert: 0.65 g (1.77 mmol, 88%) 15 mit Schmp. 145–147°C, farblose Nadeln.

PE 70: 4.602 mg Substanz, 10.992 mg CO₂, 2.360 mg H₂O;
3.050 mg Substanz, 0.310 ccm N₂ bei 22°C und 728 mm.

$C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367.4)

Ber.	C	65.38	H	5.76	N	11.44
Gef.	C	65.19	H	5.74	N	11.26

IR (KBr): 1629 (Amid-I); 1516, 1348 (NO_2); 865, 855 (C_6H_4 -wagging); 698, 732, 720 (C_6H_5 -wagging).

1H -NMR ($CDCl_3$): τ = 6.40 und 8.14 (2s, breit, Pyrrolidin-H), 7.18 (s, NCH_3), 3.47 (s, breit, CH), Signalgruppe zwischen 1.64 und 2.66 (m, C_6H_5 und C_6H_4)

IV. Versuch zum Nachweis des tautomeren Ketens **3b** durch IR-Spektroskopie

32.8 mg **1b** wurden in 1 ml wasserfreiem Hexamethyl-phosphorsäure-triamid (HMPT) gelöst. Die tief-weinrote Lösung wurde in eine thermostatisierbare 0.2 ml IR-Küvette gefüllt. Nachdem bei Raumtemp. ein Spektrum zwischen 2500 und 1500 cm^{-1} aufgenommen war, begann man mit dem Aufheizen des Thermostaten. Bei 70°C und 90°C im gleichen Wellenbereich aufgenommene Spektren zeigten keine Veränderung. Die HMPT-Lösung hatte sich jedoch total entfärbt.

V. Kinetische Messungen

Die intensive, im sichtbaren Bereich liegende langwellige Absorptionsbande des $\pi \rightarrow \pi^*$ Übergangs der "Münchnone" ermöglichte die photometrische Messung der Geschwindigkeitskonstanten der Amin-Addition. Das Amin wurde im Überschuß eingesetzt, so daß bei 25.5°C die Reaktion der pseudoersten Ordnung gehorchte. Als Photometer fanden sowohl das lichtelektrische Photometer Elko II (Hersteller C. Zeiss) als auch das selbstregistrierende UV-Spektrometer RPQ 20 C (Hersteller C. Zeiss) Verwendung.

A. Ausführung der Versuche

Die Reaktionslösungen wurden paarweise in Meßkolben hergestellt; dazu wog man ca. 10 mg "Münchnon" in einen 50-ml-Kolben und entsprechende Mengen Amin in einen 10- oder 50-ml-Meßkolben ein und füllte jeweils bis zur Marke mit Methylenchlorid auf. Nach vollständiger Auflösung bzw. Durchmischung wurden die Kolben in einen Wasserthermostaten gehängt, mit dem ebenfalls der Küvettenraum des Photometers thermostatisiert wurde. In diesem befanden sich bereits die beiden Küvetten für Reaktionsmischung und das reine Solvens. Mit einer Spritze wurden 1.50 ml Aminlösung und

1.50 ml "Münchnon"-Lösung in die dafür bestimmte Küvette gefüllt. Bei Benutzung des Elko II wurde in Abänderung 1.00 ml "Münchnon"-Lösung und 1.50 ml Aminlösung verwendet. Die Küvette wurde mit einem Teflon-Stopfen fest verschlossen, kurz umgeschüttelt und sogleich wieder in den thermostatisierten Küvettenraum gebracht. Da die Konzentration der "Münchnon"-Lösung so gewählt wurde, daß sie zu Beginn der Reaktion einen weit größeren Extinktionswert als 2 hatte, war stets genügend Zeit vorhanden, um diese Handgriffe auch bei schnellen Reaktionszeiten sicher ausführen zu können und die Mechanik des RPQ 20 C in Betrieb zu setzen. Dieses UV-Spektrometer vermag bei konstanter Wellenlänge (es wurde das langwellige Absorptionsmaximum des Mesoions eingestellt) die Änderung der Extinktion in Abhängigkeit von der Zeit zu registrieren. Zur Arbeitsweise mit dem Elko-II sei auf Lit. 55 verwiesen.

B. Auswertung mit Beispiel

Für die Umsetzung pseudoerster Ordnung gilt

$$k_{\text{exp.}} = \frac{2.302}{t} \log \frac{c_0}{c_t}$$

k_{exp} Geschwindigkeitskonstante pseudoerster Ordnung der mit dem Photometer gemessenen Reaktion

t Reaktionszeit seit willkürlich festgelegtem Beginn der Messung

c_0 Konzentration des "Münchnons" zur willkürlich festgelegten Anfangszeit

c_t Konzentration des "Münchnons" zur Zeit t

Da für "Münchnon"-Lösungen das Gesetz von Lambert-Beer erfüllt ist, kann man die Konzentrationen durch die Extinktionen ersetzen.

$$k_{\text{exp.}} = \frac{2.302}{t} \log \frac{E_0}{E_t}$$

Die graphische Auswertung führt zu k_{exp} , aus dem man die bimolekulare Geschwindigkeitskonstante k_2 ermittelt.

$$k_2 = \frac{k_{\text{exp}}}{c_A}$$

c_A zu Reaktionsbeginn vorhandene Amin-Konzentration in mol/l.

Als Beispiel sei die Umsetzung von 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1b) mit Pyrrolidin aufgeführt.

10.20 mg (0.034 mmol) 1b wurden in 50 ml, 131.2 mg (1.81 mmol) Pyrrolidin in 10 ml Methylenchlorid gelöst; je 1.50 ml davon wurden in die 1cm-Küvette des RPQ 20 C gefüllt. Die eingestellte Wellenlänge betrug 510 nm.

$$c_O = 3.44 \cdot 10^{-4} \text{ (mol/l)}; \quad c_A = 9.20 \cdot 10^{-2} \text{ (mol/l)}$$

Trägt man die $\log E_O/E_t$ -Werte der Tab. 7 graphisch gegen t auf, erhält man die in Abb. 6 gezeichnete Gerade I, deren Steigung den Wert für k_{exp} ergibt.

$$k_{\text{exp}} = \frac{2.302}{22.8} \cdot 0.500 = 0.0512 \text{ (s}^{-1}\text{)}$$

Mit $c_A = 9.20 \cdot 10^{-2} \text{ (mol/l)}$ ergab sich

$$k_2 = 0.555 \text{ (l/mol} \cdot \text{s)}$$

Tabelle 7 Umsetzung des Oxazolium-5-olats 1b ($c_O = 0.34 \text{ mmol/l}$) mit Pyrrolidin ($c_A = 0.0920 \text{ mol/l}$) in Methylenchlorid bei 25.5°C

t (s)	E_t	$\log E_O/E_t$
0	0.885	0.000
2.86	.765	.063
5.72	.657	.129
8.58	.568	.192
11.44	.490	.256
14.30	.428	.314
17.16	.370	.378
20.02	.324	.436
22.88	.279	.501
25.74	.244	.560
28.60	.210	.624
31.46	.181	.689
34.32	.157	.751
37.18	.137	.810
40.04	.117	.879
42.90	.100	.947

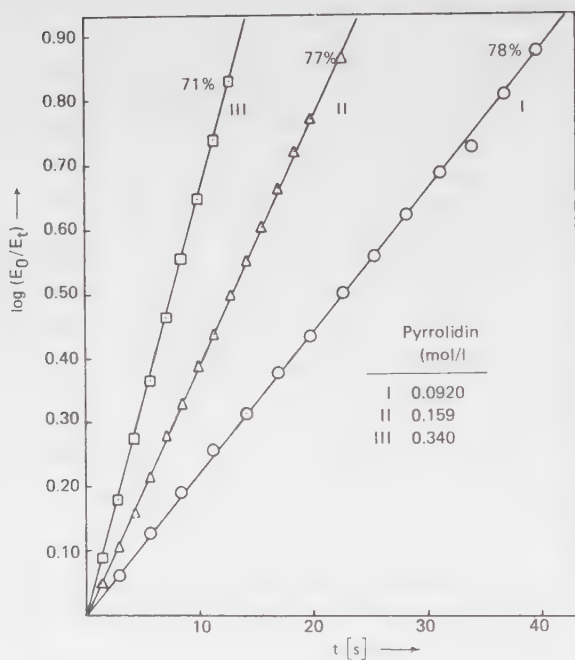


Abb. 6 Kinetik der Reaktion des Oxazolium-5-olats 1b mit überschüssigem Pyrrolidin in Methylenchlorid bei 25,5°C; Nachweis der Reaktionsordnungen

C. Ergebnisse

Amin	$c_0 \cdot 10^4$ (mol/l)	c_A (mol/l)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$k_{\exp} \cdot 10^3$ (s ⁻¹)	$k_2 \cdot 10^3$ (l/mol · s)
<u>a. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1b)</u>					
Cyclohexylamin	0,593	$2.283 \cdot 10^{-3}$	513	0,274	1200
	0,749	$8.100 \cdot 10^{-3}$		1,019	1260
	0,541	$1.18 \cdot 10^{-2}$		1,38	1170
	0,749	$1.47 \cdot 10^{-2}$		1,83	1240
	0,749	$2.47 \cdot 10^{-2}$		2,99	1210
	2,10	$7.25 \cdot 10^{-2}$	510	12,9	1730
	2,10	$3.51 \cdot 10^{-1}$		69,8	1980
	2,10	$6.89 \cdot 10^{-1}$		1380	2000
Pyrrolidin	3,44	0,0920		51,2	5550
	3,44	0,159		88,4	5550
	3,44	0,340		186	5490
Piperazin	4,00	0,0979		28,6	293,2
Piperidin	2,11	0,320		62,9	196,2
iso-Propylamin	4,00	0,390		54,8	140,5
Benzylamin	0,951	0,0174	513	2,39	137,5
Diäthylamin	4,04	0,407	510	43,25	106,2
Morpholin	1,82	0,318		30,70	96,8
Imidazol	1,82	0,417		35,04	84,0
Phenylhydrazin	2,24	0,695		19,93	28,76
tert.-Butylamin	2,11	0,386		9,10	23,6
Anilin	1,82	5,49		7,150	1,331
<u>3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat (1a)</u>					
Cyclohexylamin	2,03	0,158	411,5	14,09	88,9
	2,03	0,571		41,00	71,9

Amin	$c_0 \cdot 10^4$ (mol/l)	c_A (mol/l)	$\lambda_{\max}$ (nm)	$k_{\exp} \cdot 10^3$ (s ⁻¹)	$k_2 \cdot 10^3$ (l/mol · s)
------	-----------------------------	------------------	--------------------------	---	---------------------------------

3-Methyl-2,4-di(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1c)

Cyclohexylamin	1.25	0.211	489	6.20	352.4
	1.14	0.547		19.10	349.0

3-Methyl-2,4-di(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (1d)

Cyclohexylamin	2.64	0.160	403	3.92	24.55
	2.64	0.370		8.02	23.50
	2.64	$7.09 \cdot 10^{-1}$		14.70	20.70

3-Methyl-2-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1e)

Cyclohexylamin	2.08	0.0795	396	3.52	44.3
	2.08	0.168		8.25	49.1
	2.08	0.439		19.9	45.4

3-Methyl-4-(4-methoxyphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-oxazolium-5-olat (1e)

Cyclohexylamin	2.03	0.158	521	11.92	75.4
	2.03	0.289		24.24	83.7
	1.96	0.803		57.4	71.50

D. Untersuchung auf Base- und Säure-Katalyse

Die Messungen wurden für die Reaktion des Pyrrolidins an das Mesoion 1b vorgenommen. Die Reinigung des Triäthylamins erfolgte wie in (Lit. 54).

$c_0 \cdot 10^4$	c_A	$c_{N(Et)_3}$	$\lambda_{\max}$ (nm)	$k_{\exp} \cdot 10^3$ (s ⁻¹)	$k_2 \cdot 10^3$ (l/mol · s)
3,20	$7,55 \cdot 10^{-2}$	$6,35 \cdot 10^{-3}$	510	48.10	639
2,68	$8,73 \cdot 10^{-2}$	$8,73 \cdot 10^{-2}$		55.4	634

Zusatz von Triäthylamin zur Lösung von 1b in Methylenchlorid rief innerhalb der Meßzeiten keine Änderung der Extinktion hervor.

Als Säure wurde frisch über Kaliumpermanganat destillierte Essigsäure benutzt.

$$\begin{aligned}c_O \cdot 10^4 &= 3.82 \text{ (mol/l)} \\c_A &= 1.265 \cdot 10^{-1} \text{ (mol/l)} \\c_{\text{Essigsäure}} &= 1.70 \cdot 10^{-2} \text{ (mol/l)} \\k_{\text{exp}} &= 6.09 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1} \\k_2 &= 5.55 \cdot 10^{-1} \text{ (l/mol} \cdot \text{s)}\end{aligned}$$

Der Berechnung von k_2 wurde die um die Essigsäure-Konzentration verminderte Pyrrolidin-Konzentration zu Grunde gelegt. Sie betrug $1.095 \cdot 10^{-1}$ (mol/l).

VI. Produkte aus "Münchnonen" und Propiolsäure-methylester

A. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19)

2.07 g (10 mmol) N-Acetyl-N-methyl-C-phenylglycin, 1.68 g (20 mmol) Propiolsäure-methylester und 2.0 ml Acetanhydrid wurden in 10 ml wasserfreiem Benzol gelöst und auf 80°C erwärmt. In 5 min wurden 232 ml (93%) CO₂ freigesetzt. Nach weiteren 60 min bei 80°C wurden unter 13 Torr überschüss. Dipolarophil, Benzol und Acetanhydrid abdestilliert; man erhielt 2.30 g (9.9 mmol; 99%) rohes Cycloaddukt als blaßbraunes Öl. Aus Benzol/Petroläther kristallisierten 0.75 g (3.28 mmol) 1,2-Dimethyl-5-phenyl-pyrrol-3-carbonsäure-methylester (21) in farblosen verfilzten Nadeln mit Schmp. 92-94°C.

PE 65: 3.912 mg Substanz, 10.535 mg CO₂, 2.330 mg H₂O;
3.018 mg Substanz, 0.162 ccm N₂ bei 26°C und 724 mm.

C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ (229.3)	Ber.	C	73.34	H	6.59	N	6.11
	Gef.	C	73.49	H	6.66	N	5.83

IR (KBr): 1690 (C=O); 1243, 1210, 1360 (C-O); 760, 705 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.45 (s, Pyrrol-CH₃), 6.22 und 6.57 (2 s, NCH₃ und OCH₃), 3.43 (s, Pyrrol-H), 2.66 (s, C₆H₅).

Versuche, aus der Mutterlauge auch das Pyrrol 22, durch fraktionierte Kristallisation rein zu erhalten, schlugen fehl. Man isolierte stets ein Gemisch, insgesamt 1.63 g (6.68 mmol) an 21 und 22.

B. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20)

Bei 82°C wurden 414.4 mg (2.0 mmol) N-Benzoyl-N-methyl-alanin und 0.16 g (2.0 mmol) Propiolsäure-methylester in Gegenwart von 0.5 ml Acetanhydrid in 3.0 ml wasserfreiem Benzol umgesetzt. In 60 min wurden 44 ccm (88%) CO₂ entbunden. Nach der Entfernung von überschüss. Reaktanten und Lösungsmittel wurde die Ausb. an 1,2-Dimethyl-5-phenyl-pyrrol-3-carbonsäure-methylester (21) und 1,2-Dimethyl-5-phenyl-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (22) in 479.5 mg (2.09 mmol) Rohprodukt NMR-spektroskopisch bestimmt. Dazu wurde dieses zusammen mit 52.95 mg (0.316 mmol) Tetrachloräthan in DCCl₃ aufgelöst. Die Flächen der Signale der beiden Pyrrol-Protonen und des Tetrachloräthans wurden ausgeschnitten und gravimetrisch ermittelt.

Standard: 28.59 Flächeneinheiten/Proton (FE/H); Pyrrol 21: 57.95 FE/H; Pyrrol 22: 96.85 FE/H; Ausb. 0.64 mmol (31%) Pyrrol 21; 1.07 mmol (52%) Pyrrol 22.

C. Unabhängige Synthese von 1,2-Dimethyl-5-phenyl-pyrrol-4-carbonsäure-methylester (22)

24.0 g Jodaceton (Lit. 56, 57) wurden mit 25.6 g Benzoyl-essigsäure-methylester (Lit. 58) in der Lösung von 3.1 g Natrium in 200 ml Methanol zu 1-Phenyl-pentan-1,4-dion-2-carbonsäure-methylester kondensiert (Lit. 59). In die rotbraune äther. Lösung des 1,4-Diketons wurde 1 h trockenes Methylamin eingeleitet. Nach 18 h Rühren bei Raumtemp. erhielt man nach Abdestillation des Äthers 23.2 g schwarzen Öls. Davon wurden 1.20 g auf 7 PSC-Platten aufgetragen und einmal in Petroläther/Äther (4:3) entwickelt. Beim Eluieren mit Äther erhielt man 0.41 g farblose glänzende Kristallschuppen mit Schmp. 89-90°C, einer Gesamtausb. von 23% entsprechend.

PE 66: 3.634 mg Substanz, 9.790 mg CO₂, 2.140 mg H₂O;

3.056 mg Substanz, 0.176 ccm N₂ bei 26°C und 731 mm.

C₁₄H₁₅NO₂ (229.3)

Ber. C 73.34 H 6.59 N 6.11

Gef. C 73.52 H 6.59 N 6.32

IR (KBr): 1702 (C=O); 1188, 1254 (C-O); 768, 771, 747 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.77 (d, J = 1 Hz, Pyrrol-CH₃), 6.39 und 6.75 (2 s, NCH₃ und OCH₃), 3.60 (d, J = 1 Hz, Pyrrol-H), 2.63 (s, C₆H₅).

VII. Produkte aus "Münchnonen" und Cyanameisensäure-äthylester

A. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19)

2.07 g (10 mmol) N-Acetyl-N-methyl-C-phenylglycin wurden mit 2.0 ml Acetanhydrid in 10.0 ml (10.0 mmol) Cyan-ameisensäure-äthylester (Lit. 60) auf 80°C erwärmt; in ca. 2 h wurden 220 ml (87%) CO₂ entwickelt. Bei der Hochvak.-Destillation gewann man nach Entfernen von Acetanhydrid und überschüss. Dipolarophil bei 0.001 Torr und 160-180°C (Bad) 2.02 g eines blaßgelben Öls. Die Reinigung auf 15 PSC-Platten ergab nach 3maligem Entwickeln mit Petroläther/Äther (4:3) zwei Zonen. Aus der oberen eluierte man 740.8 mg (3.03 mmol; 30%) eines farblosen Öls, aus dem mit Äthanol/Petroläther 595.6 mg 1,5-Dimethyl-2-phenyl-imidazol-4-carbonsäure-äthylester (26) kristallisierten. Schmp. 76-78°C.

PE 31: 3.458 mg Substanz, 8.731 mg CO₂, 2.110 mg H₂O;
2.871 mg Substanz, 0.287 ccm N₂ bei 25°C und 703 mm.

C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ (244.4)	Ber.	C	68.83	H	6.60	N	11.47
	Gef.	C	68.80	H	6.66	N	11.18

IR (KBr): 1700 (C=O); 1192, 1160 (C-O); 708, 784, 780 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.62 (t, J = 7.5 Hz, Ester-CH₃), 5.60 (q, J = 7.5 Hz, Ester-CH₂), 7.42 (s, Imidazol-CH₃), 6.45 (s, NCH₃), Signalgruppe zwischen 2.29 und 2.65 (m, C₆H₅).

Die langsamer wandernde PSC-Zone beinhaltete 250.1 mg (1.02 mmol; 10%) 1,2-Dimethyl-5-phenyl-imidazol-4-carbonsäure-äthylester (24). Aus Essigester/Petroläther erhielt man farblose klare Würfel mit Schmp. 108-110°C.

PE 34: 3.830 mg Substanz, 9.632 mg CO₂, 2.250 mg H₂O;
2.161 mg Substanz, 0.225 ccm N₂ bei 24°C und 712 mm.

C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ (244.4)	Ber.	C	68.83	H	6.60	N	11.47
	Gef.	C	68.63	H	6.57	N	11.21

IR (KBr): 1705 (C=O); 1170, 1150 (C-O); 708, 750 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.79 (t, J = 7.5 Hz, Ester-CH₃), 7.54 (s, Imidazol-CH₃), 6.65 (s, NCH₃), 5.77 (q, J = 7.5 Hz, Ester-CH₂), Signalgruppe zwischen 2.45 und 2.72 (m, C₆H₅).

Ausbeute-Bestimmung: Aus 215.8 mg (1.04 mmol) α -Acyl-aminosäure gewann man unter obigen Bedingungen 310.2 mg Roh-Cycloaddukt. Nach Zusatz von 53.0 mg (0.316 mmol) Tetrachloräthan zur Lösung in CCl_3 wurden die Flächeninhalte der N-CH_3 -Signale der Imidazole und des zugewogenen Standards aus den Höhen der Maschinenintegrale bestimmt. Standard 22 FE/H; Imidazol 24 20.3 FE/H; Imidazol 26 19.9 FE/H. Ausb. 0.295 mmol (28%) 24 und 0.286 mmol (27%) 26.

B. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20)

Aus 417.5 mg (2.01 mmol) N-Benzoyl-N-methyl-alanin wurden in Gegenwart von 2.0 ml (20 mmol) Cyan-ameisensäure-äthylester und 0.3 ml Acetanhydrid in 4.5 h bei 75°C 47 ml (94%) CO_2 freigesetzt. Nachdem überschüss. Dipolarophil und Acetanhydrid i.Vak. entfernt worden waren, gingen bei 200-210°C (Bad)/0.001 Torr 369.4 mg gelben Öls über. Auf 4 PSC-Platten aufgetragen, eluierte man nach 4maligem Entwickeln mit Petrol-äther/Äther (4:3) aus der oberen Zone 155.5 mg (0.635 mmol; 32%) Ester (26) mit Schmp. 76-78°C. Die untere Zone enthielt so wenig 24, daß auf eine Isolierung verzichtet wurde.

Ausbeute-Bestimmung: Aus 516.7 mg (2.5 mmol) α -Acyl-aminosäure entstanden unter den vorstehenden Bedingungen 717.9 mg Rohprodukt, zu dem 56.8 mg (0.342 mmol) Tetrachloräthan hinzugewogen wurden. Standard 63 FE/H; Imidazol 24 9.6 FE/H; Imidazol 26 30 FE/H. Ausb. 0.169 mmol (7%) 24 und 0.525 mmol (21%) 26.

C. 1,2-Dimethyl-5-phenyl-imidazol (25)

464.0 mg (190 mmol) 24 wurden im Bombenrohr mit 3 ml konz. Salzsäure und 3 ml Eisessig 48 h auf 190°C erhitzt. Nach Einengen zur Trockne wurde der Rückstand mit 20 ml Wasser aufgenommen, filtriert, mit 2N NaOH alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Aus dem Rückstand der organischen Phase kristallisierten aus Äther bei -40°C 0.19 g (1.1 mmol, 58%) farblose verfilzte Nadeln von 25 mit Schmp. 74-76°C.

PE 41: 3.090 mg Substanz, 8.720 mg CO_2 , 1.890 mg H_2O ;
3.606 mg Substanz, 0.519 ccm N_2 bei 24°C und 734 mm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (172.2)	Ber.	C	76.71	H	7.02	N	16.27
	Gef.	C	77.02	H	6.84	N	15.98

IR (KBr): 1504, 1603 (Aromaten); 770, 708, 701 cm^{-1} (C_6H_5 -wagging).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.58$ (s, 2- CH_3), 6.48 (s, NCH_3), 3.04 (s, 4-H), 2.64 (s, C_6H_5).

D. 1,5-Dimethyl-2-phenyl-imidazol (27)

465.7 mg (1.90 mmol) 26 ergaben bei der Hydrolyse unter den vorstehenden Bedingungen 201.4 mg (1.16 mmol, 61 %) 27, das aus Äther umkristallisiert den Schmp. 88-90°C aufwies.

PE 42: 3.018 mg Substanz, 8.443 mg CO_2 , 1.860 mg H_2O ;

3.011 mg Substanz, 0.450 ccm N_2 bei 25°C und 731 mm.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (172.2)

Ber. C 76.71 H 7.02 N 16.27

Gef. C 76.35 H 6.90 N 16.47

IR (KBr) = 1509, 1604 (Aromaten); 705, 771 cm^{-1} (C_6H_5 -wagging).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.76$ (d, $J = 1$ Hz, 5- CH_3), 6.47 (s, NCH_3), 3.12 (d, breit, $J = 1$ Hz, 4-H), Signalgruppe zwischen 2.28 und 2.68 (m, C_6H_5).

VIII. Produkte aus "Münchnonen" und Nitrosobenzol

A. 3-Methyl-2-phenyl-4(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (30)

Die Umsetzung von 3.77 g (10 mmol) N-Benzoyl-N-methyl-C-(4-methoxyphenyl)-glycin, gelöst in 50 ml wasserfreiem Benzol, mit 1.10 g (10.3 mmol) Nitrosobenzol in Gegenwart von 2.0 ml Acetanhydrid lieferte bei 70°C in 3 h 209 ccm (84 %) CO_2 . Nach 3 h wurden Lösungsmittel und nicht umgesetztes Nitrosobenzol sowie Acetanhydrid i.Vak. abdestilliert. Aus Methanol kristallisierten 2.75 g (8.0 mmol; 80 %) farbloses kristallines Pulver mit Schmp. 114-130°C. Trennversuche blieben erfolglos.

Ausbeute-Bestimmung: aus 370.0 mg (0.98 mmol) α -Acyl-aminosäure und 124.4 mg (1.16 mmol) Nitrosobenzol erhielt man unter den soeben erwähnten Bedingungen mit 0.20 ml Acetanhydrid in 5.0 ml Benzol 405.1 mg Rohprodukt. Davon wurden 223.5 mg mit 62.4 mg (0.371 mmol) Tetrachloräthan in DCCl_3 gelöst. Es wurden die Flächen der OCH_3 -Signale und des Standards gravimetrisch in Beziehung gesetzt: Standard 52.60 FE/H; Amidin 31 40.90 FE/H; Amidin 32 29.85 FE/H. Ausb. 0.525 mmol (54 %) 31 und 0.382 mmol (39 %) 32.

Alkalische Hydrolyse des Isomeren-Gemischs:

1,00 g (2,9 mmol) des bei der Cycloaddition entstandenen Rohprodukts wurde 1 h in 20 ml 20proz. Natronlauge unter Rückfluß gekocht. Beim Eingießen in 80 ml Wasser schied sich ein farbloses Öl ab, das in Äther aufgenommen wurde. Die so erhaltenen 0,58 g wurden auf 5 PSC-Platten aufgetragen und 2mal mit Petroläther/Äther (4:3) entwikkelt. Die obere Zone enthielt 0,18 g (0,86 mmol, 30%) N-Methyl-N'-phenyl-benzamidin (34), das nach Umlösen aus Äthanol farblose Kristalle mit Schmp. 132-134°C ergab.

PE 60: 4,489 mg Substanz, 13,148 mg CO₂, 2,680 mg H₂O;
3,067 mg Substanz, 0,378 ccm N₂ bei 25°C und 721 mm.

C ₁₄ H ₁₄ N ₂ (210.3)	Ber.	C	79.96	H	6.71	N	13.22
	Gef.	C	79.93	H	6.68	N	13.39

IR (KBr): 3245 (NH assoz.); 1585, 1590 (st, C=N); 684, 759, 768 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

IR-Spektrum und Schmelzpunkt waren identisch mit nach (Lit. 61) hergestelltem Material; der Misch-Schmp. zeigte keine Depression.

Die untere Zone der PSC-Platten beinhaltenete 0,39 g (1,6 mmol, 56%) N-Methyl-N'-phenyl-4-methoxy-benzamidin (33), das als blaß-grüngelbes Öl bei 140-150°C (Bad)/0,001 Torr unzersetzt destillierbar war.

PE 59: 2,890 mg Substanz, 7,925 mg CO₂, 1,700 mg H₂O;
3,707 mg Substanz, 0,396 ccm N₂ bei 24°C und 718 mm.

C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O (240.3)	Ber.	C	74.97	H	6.71	N	11.66
	Gef.	C	74.84	H	6.58	N	11.60

IR (Film): 3420 (NH, frei), 3250 (NH assoz.); 1589, 1606 (st, C=N ?); 1246 (C-O); 832 (C₆H₄-wagging); 763, 693 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.07 (s, NCH₃), 6.31 (s, OCH₃), 5.37 (s breit, NH), Signalgruppe zwischen 2.75 und 3.45 (m, C₆H₅ und C₆H₄).

Die analog zu (Lit. 62) durchgeführte Synthese aus 4-Methoxy-benzoesäure-anilidimidchlorid und Methylamin ergab IR- und Schmp.-identisches Material.

B. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35)

Bei 70°C erhielt man aus 3.00 g (10 mmol) N-Methyl-N-(4-methoxybenzoyl)-C-phenyl-glycin und 1.10 g (10 mmol) in 50 ml wasserfreiem Benzol und 2.0 ml Acetanhydrid in 4 h 197 ml (79%) CO₂. Nachdem i.Vak. die leichtflüchtigen Bestandteile abdestilliert waren, wurden aus Methanol 2.14 g (6.24 mmol, 62%) 31 und 32 mit Schmp. 87-125°C kristallin erhalten. Auch hier gelang es nicht, die Regioisomeren zu trennen.

Ausbeute-Bestimmung: 308.1 mg (1.03 mmol) α-Acyl-aminosäure erbrachten mit 112.4 mg (1.05 mmol) Nitrosobenzol unter den eben erwähnten Bedingungen mit 0.20 ml Acetanhydrid in 5.0 ml Benzol 363.5 mg Rohprodukt. Zusatz von 64.5 mg (0.386 mmol) Tetrachloräthan und Auflösen in DCCl₃ ergab die folgenden Flächeninhalte:

Standard 28.31 FE/H; Amidin 31 8.87 FE/H; Amidin 32 33.53 FE/H.

Ausb. 0.119 mmol (11.5%) 31 und 0.456 mmol (44.3%) 32.

IX. Produkte aus "Münchnonen" und Thiobenzophenon

A. 3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (30)

Aus 3.00 g (10 mmol) N-Benzoyl-N-methyl-C-(4-methoxyphenyl)-glycin und 2.50 g (12.6 mmol) Thiobenzophenon, suspendiert in 10 ml wasserfreiem Benzol und 2.0 ml Acetanhydrid, entwichen bei 80°C in 20 min 240 ml (96%) CO₂. Nach weiteren 30 min bei 80°C wurden Benzol und Acetanhydrid i.Vak. abdestilliert. Nicht umgesetztes Thio-benzophenon destillierte unter 0.001 Torr; die Badtemp. überschritt dabei nicht 150°C. Beim Aufkochen des dunkelgrünen Rückstands mit 20 ml Methanol erhielt man 3.92 g (9.28 mmol, 93%) gelbe Kristalle. Es handelt sich um ein Gemisch der N-Thioacyl-enamide 41 und 42.

PE 63: 4.464 mg Substanz, 13.02 mg CO₂, 2.240 mg H₂O;

6.998 mg Substanz, 0.206 ccm N₂ bei 25°C und 730 mm;

8.500 mg Substanz, 4.00 ccm 0.005m BaClO₄-Lösung.

C ₂₈ H ₂₅ NOS (423.5)	Ber.	C	79.41	H	5.95	N	3.31	S	7.55
	Gef.	C	79.67	H	5.75	N	3.23	S	7.54

Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Methanol schmolzen sie bei 147-170°C.

Eine Trennung der isomeren Addukte blieb erfolglos.

Reduktive Desulfurierung: 2.00 g (4.7 mmol) obigen Gemisches von 41 und 42 und 13 g mit Äthanol wasserfrei gewaschenes Raney-Nickel wurden in 20 ml Äthanol 20 h rückfließend gekocht. Anschließend wurde noch heiß mit Al_2O_3 (basisch) versetzt und heiß filtriert. Der Niederschlag wurde mit heißem Alkohol gewaschen, bis das Filtrat farblos blieb. Die vereinigten Filtrate wurden auf 20 ml eingeeengt, mit 5 ml 2N HCl versetzt und 30 min gekocht. Die salzsaure farblose Lösung wurde mit Äther ausgezogen. Die ätherischen Extrakte enthielten 0.55 g eines langsam durchkristallisierenden Öls, das auf 7 PSC-Platten aufgetragen wurde; nach einmaligem Entwickeln mit Petroläther/Äther (7:1) hatten sich 2 Zonen abgetrennt. Aus der oberen eluierte man 0.10 g (0.368 mmol, 8%) Benzhydryl-phenylketon (45), das nach Umiristallisation aus Äthanol Schmp. 133-135°C aufwies.

Aus Diphenylketen und Phenyl-magnesiumbromid wurde nach (Lit. 62) 45 dargestellt. Beide Produkte lieferten identische IR-Spektren und Schmelzpunkte.

Aus der unteren Zone der PSC-Trennung gewann man 0.20 g (0.663 mmol, 14%) Benzhydryl-(4-methoxyphenyl)-keton (44), das nach dem Umkristallisieren bei 123-125°C schmolz.

PE 74: 3.783 mg Substanz, 12.232 mg CO_2 , 2.040 mg H_2O .

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}$ (271.9)	Ber.	C	88.20	H	5.92
	Gef.	C	88.24	H	6.03

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 6.24 (s, OCH_3), 3.96 (s, CH), Signalgruppe zwischen 1.90 und 3.52 (m, 2 C_6H_5 und C_6H_4).

B. 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35)

3.00 g (10 mmol) N-(4-Methoxybenzoyl)-N-methyl-C-phenylglycin wurden mit 2.50 g (12.6 mmol) Thiobenzophenon in Gegenwart von 2 ml Acetanhydrid und 10 ml wasserfreiem Benzol bei 80°C zur Reaktion gebracht. In 15 min wurden 232 ml (94%) CO_2 entbunden. Nach 30 min wurden i. Vak. Benzol und Acetanhydrid entfernt; überschüss. Thiobenzophenon wurde bis 150° (Bad)/0.001 Torr abdestilliert. Der Rückstand wurde mit 20 ml Methanol gekocht. Man isolierte 3.85 g (8.10 mmol, 91%) eines Gemischs aus 41 und 42. Nach erneutem Umkristallisieren schmolzen die gelben Nadeln bei 167-173°C.

Reduktive Desulfurierung: 2.00 g (4.7 mmol) obigen Gemischs wurden wie vorstehend mit Raney-Nickel entschwefelt. Der äther. Auszug beinhalte in diesem Fall 0.90 g fast farbloses Öl. Nach Reinigung mit 9 PSC-Platten isolierte man 0.07 g (0.232 mmol; 5%) 44 und 0.53 g (1.95 mmol, 41%) 45.

C. 2,3-Dimethyl-4-phenyl-oxazolium-5-olat (19)

4.14 g (20 mmol) N-Acetyl-N-methyl-C-phenylglycin reagierten mit 5.00 g (25.2 mmol) Thiobenzophenon und 4.0 ml Acetanhydrid in 20 ml wasserfreiem Benzol bei 78°C in 30 min unter Freisetzung von 429 ml (86%) CO₂. Nach weiteren 30 min wurden i.Vak. Benzol und Acetanhydrid abdestilliert und überschüss. Thiobenzophenon bis 150° (Bad)/0.001 Torr entfernt. Aus Methanol erhielt man in mehreren Fraktionen 4.68 g (13.7 mmol, 68%) beigefarbenes kristallines 1-(N-Thioacetyl-methylamino)-1,2,2-triphenyl-äthylen (46) mit Schmp. 172-174°C.

PE 72: 3.992 mg Substanz, 11.757 mg CO₂, 2.190 mg H₂O;
6.695 mg Substanz, 0.236 ccm N₂ bei 25°C und 719 mm;
8.675 mg Substanz, 5.09 ccm 0.005m BaClO₄-Lösung

C ₂₃ H ₂₁ NS (343.4)	Ber.	C	80.44	H	6.16	N	4.08	S	9.32
	Gef.	C	80.38	H	6.14	N	3.82	S	9.40

IR (KBr): 1368 (C-N); 698, 702, 758, 767 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.40 (s, CH₃), 6.62 (s, NCH₃), Signalgruppe zwischen 2.62 und 2.98 (m, 2 C₆H₅ und C₆H₄).

Reduktive Desulfurierung: Wie voranstehend wurden 2.00 g (5.83 mmol) 46 mit 15 g Raney-Nickel in Äthanol entschwefelt. Nach dem sauren Aufarbeiten erhielt man 0.48 g (1.76 mmol, 30%) Benzhydryl-phenylketon (45).

Oxidative Entschwefelung: In einer Mischung aus 10 ml 15% H₂O₂, 10 ml Eisessig und 5 ml Ameisensäure wurden 0.50 g (1.46 mmol) 46 30 min auf dem Dampfbad erwärmt. Die beigefarbenen Kristalle lösten sich und es schieden sich farblose glänzende Schuppen ab. Nach 15 h bei Raumtemp. wurden diese abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 0.37 g (1.13 mmol, 77%) 1-(N-Acetyl-methylamino)-1,2,2-triphenyl-äthylen (47) mit Schmp. 184-185°C.

PE 68: 4.027 mg Substanz, 12.449 mg CO₂, 2.300 mg H₂O;
5.004 mg Substanz, 0.201 ccm N₂ bei 25°C und 716 mm;

C ₂₃ H ₂₁ NO (327.4)	Ber.	C	84.37	H	6.47	N	4.28
	Gef.	C	84.37	H	6.39	N	4.33

IR (KBr): 1651 (Amid-I); 695, 756, 772 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.98 (s, CO-CH₃), 7.06 (s, NCH₃), Signalgruppe zwischen 2.70 und 2.98 (m, 3 C₆H₅).

D. 3,4-Dimethyl-2-phenyl-oxazolium-5-olat (20)

Bei der Umsetzung von 4.14 g (20 mmol) N-Benzoyl-N-methyl-alanin, gelöst in 20 ml wasserfreiem Benzol, mit 5.00 g (25.2 mmol) Thiobenzophenon und 4 ml Acetanhydrid wurden bei 80°C innerhalb von 45 min 371 ml (74%) CO₂ entbunden. Nach 30 min wurden i.Vak. Benzol und Acetanhydrid abdestilliert und überschüssiges Thiobenzophenon bis 150°C (Bad)/0.001 Torr entfernt. Das Rohprodukt (6.41 g) kristallisierte nicht und wurde deshalb auf 46 PSC-Platten aufgetragen. Nach einmaligem Entwickeln mit Petroläther/Äther (4:1) hatte sich eine Zone abgetrennt, die bei Elution 0.65 g (1.89 mmol, 9%) 46 mit Schmp. 172-174°C (aus Methanol) lieferte.

X. Produkte aus "Münchnonen" und Carbonylverbindungen

A. o-(N-Anisoyl-methylamino)-stilben (54)

8.18 g (29 mmol) 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35) und 20.0 ml (197 mmol) säurefreien und frisch destillierten Benzaldehyds setzten bei 55°C in 72 min 453 ml (63%) CO₂ frei. Nach Abdestillieren nicht-umgesetzten Benzaldehyds kristallisierten aus Methylenchlorid/Äthanol in mehreren Fraktionen 5.52 g (16.1 mmol, 56%) 54 mit Schmp. 139-146°C. Umkristallisieren aus Essigester erbrachte farblose, bei 152-153°C schmelzende Nadeln. NMR-Spektroskopie der Mutterlauge verriet kein stellungsisomeres N-Acyl-enamin.

PE 3: 3.390 mg Substanz, 10.003 mg CO₂, 1.880 mg H₂O;
5.007 mg Substanz, 0.190 ccm N₂ bei 23°C und 728 mm.

C ₂₃ H ₂₁ NO ₂ (343.4)	Ber.	C	80.44	H	6.16	N	4.08
	Gef.	C	80.53	H	6.21	N	4.19

IR (KBr): 1638 (Amid-I), 1610 (C=C); 1252 (C-O); 795 (Vinyl-CH-wagging); 832 (C₆H₄-wagging), 765, 697, 751 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.70 (s, NCH₃), 6.32 (s, OCH₃), 3.46 (s, Vinyl-H), Signalgruppe zwischen 2.40 und 3.60 (m, 2 C₆H₅ und C₆H₄).

Hydrolyse von 54: 948 mg (2.76 mmol) 54 wurden mit 10 ml 85proz. Phosphorsäure 2.5 h auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 7 h mit Äther perforiert. Aus dem äther. Extrakt erhielt man bei 170°C (Bad)/0.001 Torr 663.7 mg schnell durchkristallisierendes Destillat. Dessen Behandlung mit Äther/Na₂CO₃-Lösung erbrachte 140 mg (0.92 mmol, 33%) Anissäure. Der Neutralteil enthielt 345 mg (1.76 mmol, 64%) Desoxybenzoin (56). Dieses wurde nach (Lit. 63) mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in das Hydrazon übergeführt, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Essigester goldorangene, glänzende Schuppen mit Schmp. 199-201°C lieferte. Der Misch-Schmp. mit auf unabhängigem Weg (Lit. 64) dargestelltem Präparat zeigte keine Depression.

B. α-(N-Anisoyl-methylamino)-β-(4-chlor-phenyl)-styrol (55)

Zur Suspension von 2.81 g (10 mmol) 3-Methyl-4-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (35) in 10 ml wasserfreiem Benzol wurden 4.20 g (30 mmol) säurefreier und frisch destillierter 4-Chlorbenzaldehyd gegeben. Bei 36-40°C wurden in 72 min 195 ccm (78%) CO₂ entbunden. Überschüss. Aldehyd wurde anschließend im Hochvak. entfernt. Aus dem Rückstand erhielt man aus Methylenchlorid/Essigester 1.93 g (5.1 mmol, 51%) 55 in farblosen, bei 141-146°C schmelzenden Kristallen. Aus Essigester 146-147°C.

PE 11: 3.526 mg Substanz, 9.367 mg CO₂, 1.650 mg H₂O;
7.229 mg Substanz, 0.240 ccm N₂ bei 24°C und 727 mm.

C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₂ (377.5)	Ber.	C	73.13	H	5.29	N	3.71
	Gef.	C	73.32	H	5.22	N	3.65

IR (KBr): 1632 (Amid-I), 1610 (C=C), 1255 (C-O), 814 (Vinyl-CH-wagging ?), 838 (C₆H₄-wagging); 779, 769, 700 cm⁻¹ (C₆H₅-Wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.73 (s, NCH₃), 6.30 (s, OCH₃), 3.52 (s, Vinyl-H), Signalgruppe zwischen 2.4 und 3.0 (m, 11 arom. H, der Hochfeldteil des AA' BB'-Spektrums des Methoxyphenyl-Restes fällt mit dem Vinyl-H zusammen).

In DMSO erscheint das Vinyl-H bei 3.25 zwischen den Teilstücken des arom. AA' BB' -Spektrums.

C. α -(N-Anisoyl-methylamino)- β -benzoyl-stilben (58)

In 4 h gaben 1.40 g (5.0 mmol) 35 und 3.15 g (15 mmol) Benzil, die in 5 ml wasserfreiem Toluol suspendiert wurden, bei 95°C 82 ml (67%) CO₂ ab. Nach dem Entfernen des Toluols i.Vak. wurde nicht-umgesetztes Benzil bei 140°C (Bad)/0.001 Torr abdestilliert. Aus Methanol/Essigester erhielt man 0.81 g (1.8 mmol, 36%) 58. Nach weiterem 2maligem Umkristallisieren erhielt man farblose Kristalle mit Schmp. 169-170°C.

PE 12: 3.256 mg Substanz, 9.544 mg CO₂, 1.570 mg H₂O;
6.773 mg Substanz, 0.194 ccm N₂ bei 26°C und 724 mm.

C ₃₀ H ₂₅ NO ₃ (447.5)	Ber.	C	80.51	H	5.63	N	3.13
	Gef.	C	80.32	H	5.65	N	3.11

IR (KBr): 1660 (Keton-C=O), 1631 (Amid-I), 1603 (C=C), 1249 (C-O), 838 (C₆H₄-wagging); 702, 697, 763, 751 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

D. β -(N-Benzoyl-methylamino)- β -(4-methoxyphenyl)-styrol (57)

2.81 g (10 mmol) 3-Methyl-2-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)-oxazolium-5-olat (30) wurden mit 15 ml (147 mmol) Benzaldehyd 3 h auf 45-50°C erwärmt, wobei 130 ccm (52%) CO₂ freigesetzt wurden. Nachdem nicht-umgesetzter Aldehyd i.Vak. entfernt worden war, isolierte man aus Methylenchlorid/Äthanol 0.58 g (1.69 mmol, 17%) 57 mit Schmp. 155-156.5°C.

PE 5: 3.800 mg Substanz, 11.222 mg CO₂, 2.050 mg H₂O;
7.160 mg Substanz, 0.274 ccm N₂ bei 24°C und 712 mm.

C ₂₃ H ₂₁ NO ₂ (343.4)	Ber.	C	80.44	H	6.16	N	4.08
	Gef.	C	80.59	H	6.04	N	4.12

IR (KBr): 1646 (Amid-I), 1611 (C=C), 1260 (C-O), 801 (Vinyl-CH-wagging); 843, 833 (C₆H₄-wagging); 703, 741, 736 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.71 (s, NCH₃), 6.11 (s, OCH₃), 3.62 (s, Vinyl-H). Signalgruppe zwischen 2.40 und 3.30 (m, 2 C₆H₅ und C₆H₄).

Abhängigkeit der Ausbeute von 57 von den Reaktionsbedingungen

N-Benzoyl-N-methyl-C-(4-methoxyphenyl)-glycin wurde mit Benzaldehyd und Acetanhydrid bei verschiedenen Temperaturen umgesetzt. Das Molverhältnis der Reaktanten betrug in der vorstehenden Reihenfolge 1:10:2. Nach beendeter Umsetzung wurden Benzaldehyd und Acetanhydrid i.Vak. abdestilliert und ein Teil des Rohprodukts mit zugewogenem Tetrachloräthan in CCl_3 gelöst. Durch Vergleich der Flächen des Vinyl-H und des Standards wurde der Gehalt an 57 bestimmt (Tab. 8).

Tabelle 8 Abhängigkeit der Ausbeute an β -(N-Benzoyl-methylamino)- β -(4-methoxyphenyl)-styrol (57) von der Reaktionstemperatur

Temp. °C	60 - 61	79	105
Aminosäure a) mg	602.9	593.4	593.7
(mmol)	(2.01)	(1.98)	(1.98)
Rohprodukt mg	675.7	705.1	1004.8
Rohprodukt b) mg	416.7	393.5	384.7
$\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ mg	31.8	38.4	20.8
(mmol)	(0.192)	(0.231)	(0.125)
Standard (Fläche)	33.5	33.3	53.1
N-Acyl-enamid <u>57</u> (Fläche)	11.7	25.1	28.4
Ausbeute mmol	0.109	0.312	0.174
(%)	(5)	(17)	(9)

a) N-Benzoyl-N-methyl-C-(4-methoxyphenyl)-glycin

b) zur NMR-Spektroskopie eingewogene Menge Rohprodukt

Hydrolyse von 57

1.39 g (4.05 mmol) 57 wurden mit 15 cm 85proz. Phosphorsäure 5 h auf 100°C erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte wie vorstehend und erbrachte 0.78 g (3.45 mmol, 85%) 4-Methoxy- α -phenyl-acetophenon (59), das nach Umlösen aus Methanol bei 73-74°C schmolz (Lit. 65, 76°C).

PE 6: 4.115 mg Substanz, 11.968 mg CO₂, 2.260 mg H₂O.

C ₁₅ H ₁₄ O ₂ (226.2)	Ber.	C	79.62	H	6.24
	Gef.	C	79.37	H	6.15

E. α -(N-Acetyl-methylamino)-stilben (60)

2.07 g (10 mmol) N-Acetyl-N-methyl-C-phenylglycin, 10 ml (99 mmol) Benzaldehyd und 2.0 ml Acetanhydrid wurden 30 min auf 135⁰C erwärmt, wobei 232 ccm (93%) CO₂ entbunden wurden. Nachdem i.Vak. überschüss. Benzaldehyd und Acetanhydrid entfernt worden waren, erhielt man aus dem Rückstand 1.87 g blaßgelben Öls durch Destillation bei 170-180⁰C (Bad)/0.001 Torr. Aus Äther/Petroläther isolierte man 1.78 g (7.1 mmol, 71%) 60 mit Schmp. 80-81⁰C.

PE 1: 3.610 mg Substanz, 10.763 mg CO₂, 2.210 mg H₂O;
3.236 mg Substanz, 0.171 ccm N₂ bei 26⁰C und 721 mm.

C ₁₇ H ₁₇ NO (251.3)	Ber.	C	81.24	H	6.82	N	5.57
	Gef.	C	81.37	H	6.85	N	5.72

IR (KBr): 1648 (Amid-I), 1625 (C=C, Schulter), 687, 766 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.13 (s, CH₃), 6.89 (s, NCH₃), 3.11 (s, Vinyl-H), 2.57 und 2.64 (2 s, 2 C₆H₅).

Abhängigkeit der Ausbeute an 60 von Stöchiometrie und Temperatur

Wie für 57 beschrieben, wurde N-Acetyl-N-methyl-C-phenylglycin mit Benzaldehyd und Acetanhydrid umgesetzt. Nach der Entfernung der Überschußkomponenten wurde ein Teil des Rohprodukts mit Tetrachloräthan in DCCl₃ gelöst. Tab. 9 faßt die Ergebnisse zusammen.

Hydrolyse von 60: 920 mg (3.66 mmol) 60 wurden 2.5 h mit 10 ml 85proz. Phosphorsäure auf dem Dampfbad erhitzt. Der äther. Extrakt wurde bei 115-120⁰C (Bad)/0.001 Torr destilliert. Man isolierte 360 mg (1.84 mmol, 50%) Desoxybenzoin (56), das anhand von unabhängig synthetisiertem Material identifiziert wurde (Lit. 64).

Tabelle 9 Abhängigkeit der Ausbeute an α -(N-Acetyl-methylamino)-stilben (60) von Reaktionstemperatur und Stöchiometrie

Temperatur °C	85 - 90	109	136	136
Molverhältnis a)	1 : 5 : 5	1 : 5 : 5	1 : 5 : 5	1 : 10 : 2
Aminosäure b) mg	417.7	416.4	413.0	412.8
(mmol)	(2.01)	(2.01)	(1.99)	(1.99)
Rohprodukt mg	606.0	534.8	535.6	565.9
Rohprodukt c) mg	352.8	265.1	312.7	340.6
C ₂ H ₂ Cl ₄ mg	42.2	31.8	38.0	59.4
(mmol)	(0.254)	(0.191)	(0.229)	(0.358)
Standard (Fläche)	41.5	29	51.5	32
Enamid 60 (Fläche)	39	66	138	76
Ausbeute mmol	0.41	0.87	1.05	1.41
(%)	(20)	(44)	(52)	(71)

a) Verhältnis von N-Acyl-aminosäure : Benzaldehyd : Acetanhydrid

b) N-Acetyl-N-methyl-C-phenylglycin

c) zur NMR-Spektroskopie eingewogene Menge Rohprodukt

F. β -(N-Benzoyl-methylamino)- β -methyl-styrol (61)

6.21 g (30 mmol) N-Benzoyl-N-methyl-alanin wurden 5 h mit 15 ml (148 mmol) Benzaldehyd und 15 ml Acetanhydrid im 103°C-Ölbad gerührt; 412 ml (55%) CO₂ wurden freigesetzt. Nach Abdestillieren von Acetanhydrid und Benzaldehyd i.Vak. kristallisierten aus Essigester 1.70 g 61 mit Schmp. 117-121°C. Aus der Mutterlauge gewann man durch Destillation bei 0.001 Torr und 170-180°C (Bad) 3.30 g eines orangefarbenen Öls, aus dem mit Essigester weitere 0.81 g 61 kristallisierten; Gesamtausb. 2.51 g (10 mmol, 33%); Reinschmp. 120.5-122°C.

PE 8: 3.411 mg Substanz, 10.153 mg CO₂, 2.130 mg H₂O;
3.757 mg Substanz, 0.195 cm N₂ bei 26°C und 727 mm.

C ₁₇ H ₁₇ NO (251.3)	Ber.	C	81.24	H	6.99	N	5.57
	Gef.	C	81.23	H	6.82	N	5.67

IR (KBr): 1635 (Amid-I), 789 (Vinyl-CH-wagging), 697, 731, 758, 704 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 8.06 (s, CH₃), 6.79 (s, NCH₃), 4.02 (s verbreitert durch Allyl-Kopplung), 2.77 (s breit, 2 C₆H₅).

Abhängigkeit der Ausbeute von Temperatur und Stöchiometrie

Die Ausb. an 61 wurden, wie für 57 beschreiben, aus dem NMR-Spektrum des Rohprodukts ermittelt. Als zugewogener interner Standard wurde hier Dioxan verwendet. Resultate in Tab. 10.

Tabelle 10 Abhängigkeit der Ausbeute an β -(N-Benzoyl-methylamino)- β -methyl-styrol (61) von Reaktionstemperatur und Stöchiometrie

Temperatur °C	84	111	138	138
Molverhältnis ^{a)}	1 : 5 : 5	1 : 5 : 5	1 : 5 : 5	1 : 10 : 2
Aminosäure ^{b)} mg	417.6	413.1	412.0	415.9
(mmol)	(2.01)	(1.99)	(1.99)	(2.00)
Rohprodukt mg	725.7	559.4	631.5	668.5
Rohprodukt ^{c)} mg	390.1	375.0	295.9	407.9
Dioxan mg	7.9	12.7	13.3	13.9
(mmol)	(0.088)	(0.144)	(0.151)	(0.158)
Standard (Fläche)	13.6	14.6	12.6	11.9
Enamid 61 (Fläche)	30	36	20	37
Ausbeute (mmol)	0.368	0.529	0.513	0.805
(%)	(18)	(26)	(26)	(40)

^{a)} Verhältnis von Aminosäure : Benzaldehyd : Acetanhydrid

^{b)} N-Benzoyl-N-methyl-alanin

^{c)} zur NMR-Spektroskopie eingewogene Menge Rohprodukt

Hydrazinolyse von 61: 0.61 g (2.4 mmol) 61 wurden mit 15 ml nach (Lit. 63) bereiteter äthanolisch/wäßr. 2,4-Dinitro-phenylhydrazin 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Roh-Hydrazon, 0.52 g mit Schmp. 134-140°C, wurde an 50 g Aluminiumoxid (neutral Akt.-Stufe I), aus Essigester als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Das Material schmolz nach Umkristallisation aus Essigester bei 152-153°C (Lit. 66: 155.5-156°C). Es handelt sich um das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Phenyl-acetons (62).

PE 9: 3.403 mg Substanz, 7.118 mg CO₂, 1.420 mg H₂O;
2.145 mg Substanz, 0.350 ccm N₂ bei 24°C und 722 mm.

C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄ (314.3)	Ber.	C	57.32	H	4.49	N	17.83
	Gef.	C	57.09	H	4.67	N	17.82

Hydrolyse von 61: Nach 2 h Erwärmen von 0.74 g (2.94 mmol) 61 mit 5 ml 85proz. Phosphorsäure auf dem Dampfbad verdünnte man mit Wasser, schüttelte mit Benzol aus und entzog der benzolischen Phase mit 2N NaOH 0.12 g (0.98 mmol, 33%) Benzoesäure mit Schmp. 119-120°C. Der Inhalt der Neutralphase wurde bei 55-60°C (Bad)/0.5 Torr destilliert. Man erhielt 0.23 g (1.72 mmol; 58%) Phenylacetone (62) mit $n_D^{20} = 1.5164$ in der unterkühlten Schmelze (Lit. 67: $n_D^{20} = 1.5168$). Auch das IR-Spektrum stimmte mit authent. Material überein.

XI. Addukt des "Münchnons" 1a an Äthyl-vinyl-äther

558.8 mg (2.22 mmol) 1a wurden in 10 ml (7.5 g, 105 mmol) Äthyl-vinyl-äther suspendiert und 48 h bei 35-36°C unter Magnetrührung in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Nicht-umgesetzter Enoläther wurde abdestilliert; zurück blieb ein braunes Harz, das beim Anreiben mit Methanol 0.17 g (0.73 mmol, 33%) 1-Methyl-2,5-diphenyl-pyrrol (70) in farblosen Kristallschuppen mit Schmp. 201-203°C ergab (Lit. 68: 204°C).

PE 53: 2.900 mg Substanz, 9.310 mg CO₂, 1.700 mg H₂O;
3.000 mg Substanz, 0.168 ccm N₂ bei 27°C und 717 mm.

C ₁₇ H ₁₅ N (233.3)	Ber.	C	87.51	H	6.48	N	6.00
	Gef.	C	87.61	H	6.56	N	6.01

IR (KBr): 1600, 1582 (sehr scharf, Pyrrolring?); 750, 697, 719 (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): $\tau = 6.41$ (s, NCH₃), 3.70 (s, Pyrrol-H), Signalgruppe zwischen 2.48 und 2.78 (m, 2 C₆H₅). Die methanolische Mutterlauge wurde zur Trockne eingeengt;

bei 170–180°C (Bad)/0,001 Torr gingen 0,24 g (0,81 mmol, 36%) N-Benzoyl-N-methyl-C-phenylglycin-äthylester (71) über; zur Sicherung der Struktur von 71 wurde der Brechungsindex mit $n_D^{20} = 1,5582$ (Lit. 3a: $n_D^{20} = 1,5592$) und das IR-Spektrum herangezogen.

XII. Versuche zur Thermo- und Photolyse von Azlactonen

A. Thermolyse von 4,4-Dimethyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on

1. in Substanz: 781,4 mg (4,14 mmol) Azlacton wurden unter Stickstoff 4 h auf 240°C erhitzt. In den 0,10 g des Vorlaufs der HV-Destillation wurde mit analytischer Gaschromatographie (Gerät F-20, Hersteller Perkin-Elmer, Säule XE-60, Säulentemperatur 170°C, Injektortemperatur 230°C) als Hauptbestandteil Benzonitril nachgewiesen. Die Produkte, die bei 100°C und 220°C/0,001 Torr kontinuierlich überdestillierten, konnten nicht identifiziert werden.

2. in Naphthaldehyd: 0,76 g (4 mmol) 72 wurden in 6,24 g (40 mmol) frisch destilliertem 1-Naphthaldehyd unter Stickstoff 6,5 h auf 240°C erhitzt. Im Hochvak. ließ sich anschließend bei 180–200°C/0,001 Torr 0,63 g eines gelben Öls abdestillieren. Das Öl wurde in Methylenchlorid aufgenommen. Beim Abkühlen auf –30°C konnte man 0,22 g (1,06 mmol, 26%) N-Benzoyl- α -amino-isobuttersäure mit Schmp. 203–205°C (Lit. 51: 198°C) isolieren.

PE 15: 3,966 mg Substanz, 9,258 mg CO₂, 2,200 mg H₂O;

3,413 mg Substanz, 0,210 ccm N₂ bei 26°C und 731 mm.

C ₁₁ H ₁₃ NO ₃ (207,2)	Ber.	C	63,75	H	6,32	N	6,75
	Gef.	C	63,71	H	6,21	N	6,75

B. Thermolyse von 2,4,4-Triphenyl-2-oxazolin-5-on

913,4 mg (2,9 mmol) Azlacton 78 wurden unter Stickstoff 5 h auf 225°C erwärmt; dabei wurden 56 ml Gas freigesetzt. Anschließend wurde in Methylenchlorid gelöst, auf 7 PSC-Platten aufgetragen und einmal mit Petroläther/Äther (4:3) entwickelt. Dabei trennten sich 3 Zonen ab. Die oberste enthielt 117,5 mg eines farblosen Öls, dessen IR-Spektrum mit der Struktur des Diphenylmethylamino-benzamids (80) vereinbar war und deshalb nicht weiter untersucht wurde. Die mittlere Zone der PSC-

Trennung beinhaltete 173.9 mg (0.61 mmol, 21%) N-Benzoyl-benzophenon-imid (79) mit Schmp. 110–116°C (aus Äthanol), dessen IR-Spektrum mit authent. Material identisch war (Lit. 69).

2.799 mg Substanz, 8.640 mg CO₂, 1.330 mg H₂O;

3.392 mg Substanz, 0.157 ccm N₂ bei 27°C und 713 mm.

C ₂₀ H ₁₅ NO (285.3)	Ber.	C	84.18	H	5.30	N	4.91
	Gef.	C	84.24	H	5.32	N	4.94

IR (KBr): 1669, 1636 (Amid-I und C=N); 700, 694, 789, 722 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.00 bis 2.76 (m, 3 C₆H₅-Gruppen).

Die untere Zone der PSC-Platten enthielt 101.6 mg einer unbekannten Substanz, die kein Stickstoff enthielt.

C. Photolyse von 2,4,4-Triphenyl-2-oxazolin-5-on

Zur Photolyse wurden 324.7 mg (1.03 mmol) Azlacton 78 und 3.00 g (31.9 mmol) Norbornen in wasserfreiem und mit Kohlendioxid gesättigtem Äther gelöst. Nach 8 h Bestrahlen mit einer Quecksilber-Niederdrucklampe NK 25/7 in einer Quarz-Apparatur wurden Äther und Norbornen abdestilliert. Aus dem Rückstand wurden durch PSC 157.9 mg 78 zurückgewonnen. Außerdem isolierte man 67.1 mg (0.24 mmol, 8%) N-Benzoyl-benzophenon-imid (79).

D. Thermolyse von 4-Methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on

1. in Decalin: Die Lösung von 1.59 g (9.08 mmol) 83 in 10 ml wasserfreiem Decalin wurde 7 h auf 180°C erwärmt; dabei entwichen 150 ml Gas. Nach dem Abdestillieren von Decalin i.Vak. wurde der Rückstand auf 10 PSC-Platten aufgetragen. Beim Eluieren erhielt man nach 3maligem Entwickeln mit Petroläther/Äther (4:3) 0.97 g eines fast farblosen Öls mit Sdp. 165–175°C (Bad)/0.001 Torr.

IR (Film): 3058, 3028, 2920 (CH); 1600; 695, 723, 768 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

2. in Substanz: 3.00 g (17.1 mmol) Azlacton 83 wurden 3 h auf 180°C erhitzt. Das braune Öl wurde in Methylenchlorid gelöst und auf 15 PSC-Platten aufgetragen. Nach zweimaligem Entwickeln mit Petroläther/Äther (1:1) wurde aus der einzigen wandernden Zone 0.63 g eines farblosen Öls eluiert, das nach Anreiben mit Äther farblose

Kristallnadeln mit Zers.P. 218-223°C gab; 0.41 g (1.17 mmol, 7%). Nach Umkristallisieren aus Äthanol zeigte das 4-Methyl-4-(1-oxo-2-benzamido-propyl)-2-phenyl-2-oxazolin-5-on (85) Zers.P. 231-234°C.

PE 73: 3.712 mg Substanz, 9.250 mg CO₂, 1.750 mg H₂O;
3.988 mg Substanz, 0.280 ccm N₂ bei 26°C und 728 mm.

C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₄ (350.4)	Ber.	C	68.56	H	5.18	N	8.00
	Gef.	C	68.01	H	5.28	N	7.67

IR (KBr): 3250 (NH assoz.), 1785 (CO, Azlacton), 1740 (CO, Keton), 1680 (Amid-I), 1623 (st, Zuordnung unsicher); 1278 (C-O); 695, 737 cm⁻¹ (C₆H₅-wagging).

¹H-NMR (d₆-Aceton): τ = 8.32 (d, J = 7.5 Hz, CH₃), 8.19 (s, CH₃), 4.87 (q, J = 7.5 Hz, H),

Signalgruppe zwischen 1.93 und 2.53 (m, 2 C₆H₅), 1.06 (s breit, N-H).

MS (70 eV): m/e = 350 (1%, M⁺), 176 (1%), 105 (100%), 77 (25%).

Zusammenfassung

1. Alkohole ergeben bei der Reaktion mit Oxazolium-5-olaten die Ester der den "Münchnonen" zugrunde liegenden N-Acyl- α -aminosäuren; formal entspricht das einem Angriff des Nucleophils an der CO-"Doppelbindung".
2. Primäre und sekundäre Amine reagieren analog unter Bildung von N-Acyl- α -aminosäure-amiden.
3. Grignard-Verbindungen und Reagenzien ohne bewegliches Proton reagieren nicht mit Oxazolium-5-olaten.
4. Ein valenztautomerer Gleichgewicht "Münchnon" $\rightleftharpoons$ Acylamino-keten läßt sich weder spektroskopisch noch kinetisch nachweisen. Die mesoionischen Oxazolium-5-olate reagieren mit Aminen nach erster Reaktionsordnung in "Münchnon" und Amin. Die Geschwindigkeitskonstante enthält weder mit der Basizität noch mit der Nucleophilie desamins einen klaren Zusammenhang. Zusätze von Essigsäure oder Triäthylamin katalysieren die Reaktion nicht.
5. Die 1,3-Cycloadditionen von "Münchnonen" mit Propiolsäure-methylester, Cyanaeisensäure-äthylester, Nitrosobenzol und Thiobenzophenon verlaufen unter Bildung der beiden regioisomeren Produkte. Das mesoionische Azomethin-ylid zeigt keine ausgeprägte Polarität bezüglich der terminalen Zentren. Die Vereinigung der Zentren mit den größten Atomorbital-Koeffizienten diktiert im Rahmen der MO-Störungstheorie die Additionsrichtung.
6. Aromatische Aldehyde und Benzil addieren sich regiospezifisch an "Münchnone", wobei nicht die Substituenten, sondern die Natur des Ringsystems die Additionsrichtung festlegt.
7. 4,4-Dialkyl- und 4,4-Diaryl-2-oxazolin-5-one zerfallen oberhalb 200°C. Die zu erwartenden Nitril-ylide sind weder bei Thermolyse noch bei Photolyse abfangbar.
8. Bei der Thermolyse von 4-Methyl-2-phenyl-2-oxazolin-5-on läßt sich ein dimeres Azlacton isolieren.

Literaturverzeichnis

- 1 E. FISCHER und O. KNOEVENAGEL, Liebigs Ann.Chem. 239, 196 (1887).
- 2 H. REIMLINGER, Chem.Ber. 103, 1900 (1970).
- 3 R. HUISGEN, H. GOTTHARDT, H.O. BAYER und F.C. SCHAEFER, Angew.Chem. 76, 185 (1964).
- 3a H.O. BAYER, R. HUISGEN, R. KNORR und F.C. SCHAEFER, Chem.Ber. 103, 2581 (1970).
- 4 R. HUISGEN, Aromaticity, Spec.Publ.Chem.Soc. (London), 21, 51 (1967).
- 5 R. HUISGEN, H. GOTTHARDT, H.O. BAYER und F.C. SCHAEFER, Chem.Ber. 103, 2611 (1970).
- 6 H. GOTTHARDT und R. HUISGEN, Chem.Ber. 103, 2625 (1970).
- 7 R. KNORR, R. HUISGEN und G.K. STAUDINGER, Chem.Ber. 103, 2639 (1970).
- 8 R. HUISGEN, E. FUNKE, H. GOTTHARDT und H.-L. PANKE, Chem.Ber. 104, 1532 (1971).
- 9 E. FUNKE, R. HUISGEN und F.C. SCHAEFER, Chem.Ber. 104, 1550 (1971).
- 10 E. BRUNN, E. FUNKE, H. GOTTHARDT und R. HUISGEN, Chem.Ber. 104, 1562 (1971).
- 11 R. HUISGEN, E. FUNKE, F.C. SCHAEFER und R. KNORR, Angew.Chem. 79, 321 (1967).
- 12 E. FUNKE und R. HUISGEN, Chem.Ber. 104, 3222 (1971).
- 13 J. WULFF und R. HUISGEN, Chem.Ber. 102, 1841 (1969).
- 14 J.W. CORNFORTH in R.C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, Vol. 5, S. 336, J. Wiley and Sons, New York, London, 1957.
- 15 W. STEGLICH, Fortschr.Chem.Forsch. 12, 77 (1969).
- 16 A.D. CROSS, Introduction to Practical Infra-Red-Spectroscopy, Butterworth, London, 1960.
- 17 G.V. BOYD, J.C.S. Chem.Comm. 1968, 1410.
- 18 R. KNORR, Chem.Ber. 104, 3633 (1971).
- 19 R.B. WOODWARD und R. HOFFMANN, Angew.Chem. 81, 797 (1969).
- 20 M.B. BODENSTEIN, Z.Phys.Chem. 85, 329 (1913).
- 21 H.K. HALL, J.Org.Chem. 29, 3539 (1964).
- 22 Dissertation B. GIESE, Univ. München 1969, S. 49.
- 23 A. TILLE und H. PRACEJUS, Chem.Ber. 100, 196 (1967).
- 24 R. HUISGEN, Angew.Chem. 75, 604 (1963).
- 25 R. HUISGEN, Angew.Chem. 75, 633 (1963); J.Org.Chem. 33, 2291 (1968).

- 26 Nachgewiesen an Azomethin-yliden, die durch electrocyclic Ringöffnung aus Aziridinen hervorgehen: R. HUISGEN, W. SCHEER und H. HUBER, J.Amer. Chem.Soc. 89, 1753 (1967); J.H. HALL, R. HUISGEN, C.H. ROSS und W. SCHEER, Chem.Comm. 1971, 1188.
- 27 H. GOTTHARDT und B. CHRISTL, Tetrahedron Lett. 1968, 4751.
- 28 R. HUISGEN, H. GOTTHARDT und H.O. BAYER, Chem.Ber. 103, 2368 (1970).
- 29 R.A. FIRESTONE, J.Org.Chem. 33, 2285 (1968); 37, 2181 (1972);
- 30 K.N. HOUK, J. SIMS, R.E. DUKE, R.W. STROZIER und J.G. GEORGE, J.Amer. Chem.Soc. 95, 7287 (1973); K.N. HOUK, J. SIMS, C.R. WATTS und L.J. LUSKUS, ebenda 95, 7301 (1973).
- 31 J. BASTIDE, N. EL GHANDOUR und O. HENRI-ROUSSEAU, Tetrahedron Lett. 1972, 4225; Bull.Soc.Chim.France, 1973, 2290; J. BASTIDE und O. HENRI-ROUSSEAU, ebenda 1973, 2294.
- 32 K. BAST, M. CHRISTL, R. HUISGEN und W. MACK, Chem.Ber. 106, 3312 (1973).
- 33 H.O. BAYER, H. GOTTHARDT und R. HUISGEN, Chem.Ber. 103, 2356 (1970).
- 34 H. STAUDINGER und S. JELAGIN, Ber.Deut.Chem.Ges. 44, 365 (1911).
- 35 G. KRESZE und A. TREDE, Tetrahedron 19, 133 (1963).
- 36 C. PASCUAL, J. MEIER und W. SIMON, Helv.Chim.Acta 49, 164 (1966).
- 37 K.N. HOUK, briefl. Mitteil. an R. HUISGEN vom 28.11.1972.
- 38 R. HUISGEN, W. SCHEER, G. SZEIMIES und H. HUBER, Tetrahedron Lett. 1966, 397; R. HUISGEN, W. SCHEER und H. HUBER, J.Amer.Chem.Soc. 84, 1753 (1967); R. HUISGEN, W. SCHEER, H. MÄDER und E. BRUNN, Angew.Chem. 81, 621 (1969); R. HUISGEN, V. MARTIN-RAMOS und W. SCHEER, Tetrahedron Lett. 1971, 477; E. BRUNN und R. HUISGEN, ebenda 1971, 473.
- 39 R. HUISGEN und H. GOTTHARDT, Chem.Ber. 101, 1059 (1968).
- 40 R. HUISGEN, H. GOTTHARDT und R. GRASHEY, Chem.Ber. 101, 536 (1968).
- 41 H. GOTTHARDT, R. HUISGEN und R. KNORR, Chem.Ber. 101, 1056 (1968).
- 42 H. GOTTHARDT, R. HUISGEN und H.O. BAYER, J.Amer.Chem.Soc. 92, 4340 (1970).
- 43 Versuche Dr. F.G. THORPE, München 1962/63.
- 44 W. STEGLICH, P. GRUBER, H.-U. HEININGER und F. KNEIDL, Chem.Ber. 104, 3816 (1971).
- 45 P. GRUBER, L. MÜLLER und W. STEGLICH, Chem.Ber. 106, 2863 (1973).
- 46 C.W. BIRD, J.Org.Chem. 27, 4091 (1962).
- 47 H.L. SLATES, D. KAUB, C.H. KUO und N.L. WENDLER, J.Org.Chem. 29, 1424 (1964).
- 48 H. GOTTHARDT, Arbeitsberichte S. 27, 80.
- 49 W. BUNGE in HOUBEN-WEYL-MÜLLER, "Methoden der organischen Chemie" Bd. I/2, G.-Thieme-Verlag Stuttgart 1959, S. 765.

- 50 J.A. RIDDICK und E.E. TROOPS jr., "Organic Solvents", Band VII von "Technique of Organic Chemistry", herausgegeben von A. WEISSBERGER, Interscience Publishers Inc. New York 1955.
- 51 A. MOHR, J.Prakt.Chem. [2] 81, 49 (1910).
- 52 F.R. JAPP und A. FINDLEY, J.Chem.Soc. 75, 1027 (1899).
- 53 B.F. GOFTON und E.A. BRAUDLE, Org.Synth.Coll.Vol. IV, S. 927 (1963).
- 54 Dissertation K. BUNGE, Univ. München 1969.
- 55 Dissertation W. HENTSCHEL, Univ. München 1973.
- 56 E.R. BUCHMAN und H. SARGENT, J.Amer.Chem.Soc. 67, 401 (1945).
- 57 R. SCHOLL und G. MATTHAIPOULOS, Ber.Deut.Chem.Ges. 29, 1550 (1896).
- 58 A. WAHL und M. DOLL, Bull.Soc.Chim.France [4] 13, 265 (1913).
- 59 W. BORSCH und A. FELS, Ber.Deut.Chem.Ges. 39, 1922 (1906).
- 60 A. WEDDIGE, J.Prakt.Chem. [2] 10, 193 (1874).
- 61 H. v. PECHMANN, Ber.Deut.Chem.Ges. 28, 2371 (1895).
- 62 H. STAUDINGER, Ber.Deut.Chem.Ges. 40, 1148 (1907).
- 63 R.L. SHRINER, R.C. FUSON und D.Y. CURTIN, "The Systematic Identification of Organic Compounds", J. Wiley & Sons Inc., New York, S. 111 (1959).
- 64 Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967, 7. Auflage, S. 340.
- 65 E. NEY, Ber.Deut.Chem.Ges. 21, 2445 (1888).
- 66 W.D. MCPHEE und E. KLINGSBERG. J.Amer.Chem.Soc. 66, 1132 (1964).
- 67 O. WALLACH, Liebigs Ann.Chem. 332, 305 (1904).
- 68 R. LUKES und V. PRELOG, Collect. Czech.Chem.Comm. 1, 336 (1927); C. 1929, 525.
- 69 G. REDDELIEN und H. DANILOF, Ber.Deut.Chem.Ges. 54, 3132 (1921).

Lebenslauf

Am 30. Mai 1944 wurde ich als Sohn des Chemikers Hans Panke und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Simon, in Storkow/Kreis Beeskow geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Berlin-Tiergarten trat ich 1955 in die Klenze-Oberrealschule in München ein, deren Reifezeugnis ich 1964 erwarb.

Nach Ableistung der 18monatigen Wehrpflicht immatrikulierte ich mich an der Universität München im Sommersemester 1966. Der Diplomchemiker-Vorprüfung unterzog ich mich im Mai 1968, der Hauptprüfung im Januar 1970. Danach führte ich unter Anleitung von Prof. Dr. R. Huisgen meine Diplom- und Doktorarbeit aus. Seit Februar 1970 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft eingestellt, seit Oktober 1970 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

